

Aus der Anaesthesieabteilung
(Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke)

der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle)

STUDIE ÜBER BLUTGASVERÄNDERUNGEN NACH INTRAVENÖSER APPLI-
KATION VON DIAZEPAM ODER SHF 312 BB (LORMETAZEPAM) ALLEIN
UND NACH ZWEIFELTIGER INJEKTION VON ETOMIDATE AN FREI-
WILLIGEN VERSUCHSPERSONEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred Wittschier

aus Moers

München 1978

Prüfung
11. Juli 1978

Aus der Anaesthesieabteilung
(Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke)

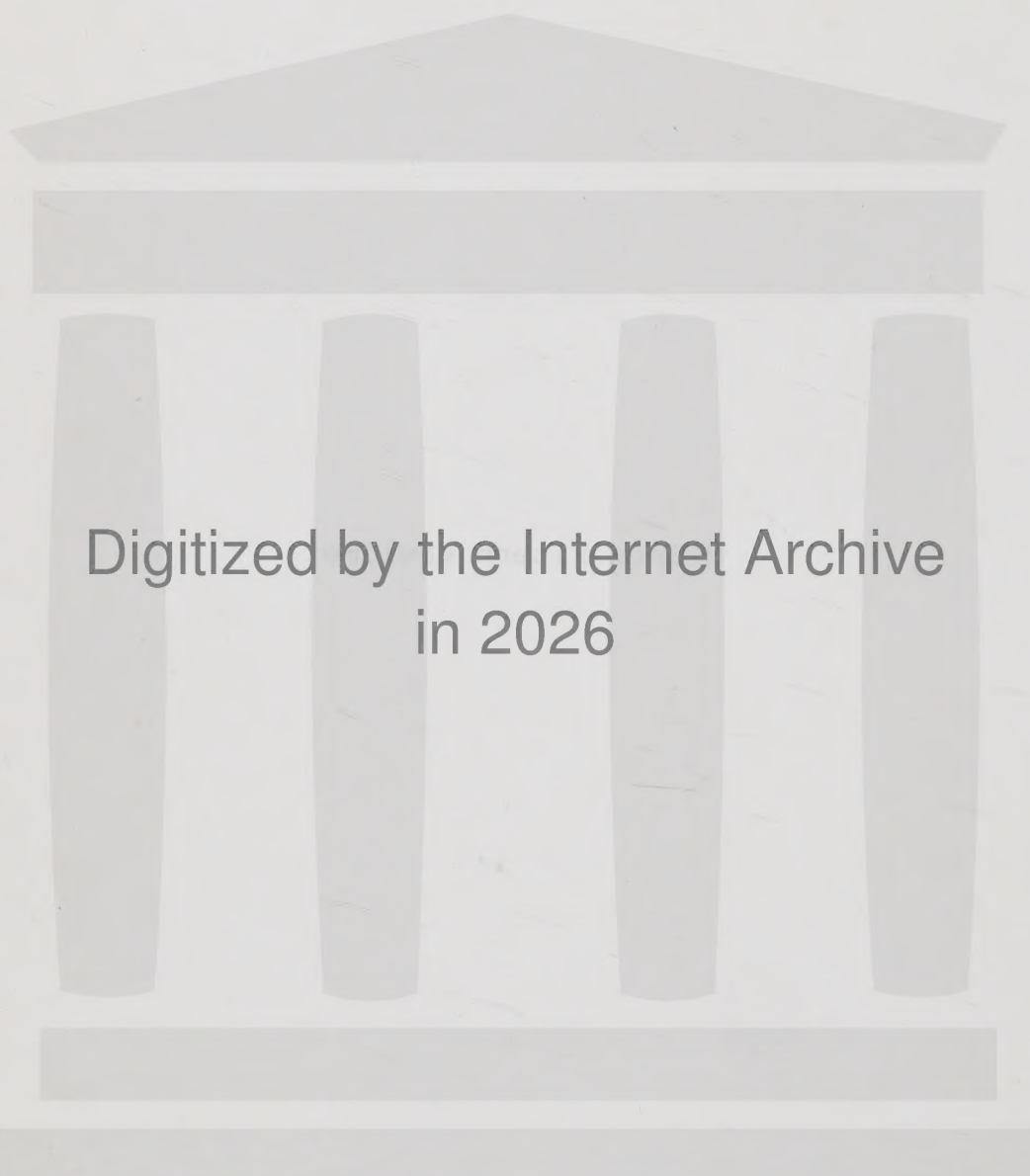
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle)

STUDIE ÜBER BLUTGASVERÄNDERUNGEN NACH INTRAVENÖSER APPLI-
KATION VON DIAZEPAM ODER SHF 312 BB (LORMETAZEPAM) ALLEIN
UND NACH ZWEIFELTIGER INJEKTION VON ETOMIDATE AN FREI-
WILLIGEN VERSUCHSPERSONEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Manfred Wittschier
aus Moers
München 1978

Prüfung
11. Juli 1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555210_0050

INHALTSVERZEICHNIS

1. Thema		1
2. Einleitung		2
3. Zielsetzung		3
4. Methodik		4 - 19
4.1. Pharmaka		4
4.1.1. Etomidate	4	
4.1.2. Diazepam	4	
4.1.3. SHF 312 BB	5	
4.2. Anzahl der Probanden		5
4.3. Einschluß- bzw. Ausschlußkriterien		6
4.4. Experimentelles Design		6
4.5. Präparate - Dosierung		7
4.6. Meßparameter		8
4.6.1. der übrigen Gesamtstudie	8	
4.6.2. der arteriellen Blutgasanalyse	8	
4.7. Versuchsanordnung		9
4.7.1. für die Blutgasanalyse	8	
4.7.2. für Volumenausgleich entnommenes Blut	10	
4.7.3. Injektion der Pharmaka	10	
4.7.4. für die Histaminbestimmung	12	
4.7.5. für elektrische Ableitung und Aufzeichnung	12	
4.8. Versuchsdurchführung der Blutgasanalyse		12
4.9. Ethik und Sicherheit		15
4.9.1. Ethik	15	
4.9.2. Sicherheit	15	
4.10. Statistische Grundlagen		16
4.10.1. Warum einfache Varianzanalyse	16	
4.10.2. Einfache Varianzanalyse	16	
4.11. Rechner und Meßgeräte		18
4.11.1. Rechner für Statistik	18	
4.11.2. Meßgerät Hb-Bestimmung	19	
4.11.3. Meßgerät Blutgase-Bestimmung	19	
5. Ergebnisse		20 - 35
5.1. pH		20
5.1.1. SHF-Etomidate	20	
5.1.2. Diazepam-Etomidate	20	
5.1.3. Vergleich		

5.2.	pO ₂ (Partialdruck O ₂)		21
5.2.1.	SHF-Etomidate	21	
5.2.2.	Diazepam-Etomidate	21	
5.2.3.	Vergleich	24	
5.3.	O ₂ Sättigung des Hb.		26
5.3.1.	SHF-Etomidate	27	
5.3.2.	Diazepam-Etomidate	27	
5.3.3.	Vergleich	27	
5.4.	pCO ₂ (Partialdruck CO ₂)		29
5.4.1.	SHF-Etomidate	29	
5.4.2.	Diazepam-Etomidate	30	
5.4.3.	Vergleich	30	
5.5.	HCO ₃ ⁻ (Bicarbonat)		33
5.5.1.	SHF-Etomidate	33	
5.5.2.	Diazepam-Etomidate	34	
5.5.3.	Vergleich	34	
5.6.	BE (Basenüberschuß)		33
5.6.1.	SHF-Etomidate	35	
5.6.2.	Diazepam-Etomidate	35	
5.6.3.	Vergleich	35	
5.7.	Hb - Wert		35
5.8.	O ₂ CT Vol %		36
5.8.1.	SHF-Etomidate	36	
5.8.2.	Diazepam-Etomidate	36	
5.8.3.	Vergleich	36	
6.	Diskussion	37 -	41
6.1.	Ergebnisse SHF 312 BB		37
6.2.	Ergebnisse Diazepam		38
6.3.	Vergleich SHF - Diazepam		38
6.4.	Ergebnisse SHF nach Etomidate		39
6.5.	Ergebnisse Diazepam nach Eto.		40
6.6.	Vergleich		41
7.	Zusammenfassung		42
8.	Anhang Tabellen	43 -	61
9.	Literaturverzeichnis	62 -	63

1. THEMA

Studie über Blutgasveränderungen nach intravenöser Applikation von Diazepam oder SHF 312 BB (Lormetazepam) allein und nach zweizeitiger Injektion von Etomidate an freiwilligen Versuchspersonen im Rahmen einer Gesamtstudie über Histaminfreisetzung, EEG-, Blutdruck-, Puls- und Blutgasveränderungen.

2. EINLEITUNG

Mit der Entwicklung von Etomidate hat die Medizin ein Hypnotikum zur Verfügung, daß sich bei der Erprobung am Menschen als besonders kreislaufstabil erwies. (1, 2, 3) Dies bestätigte sich auch an vergleichenden Studien mit den Hypnotika Etomidate, Propanidid und Methohexital. (4)

Herausragend aber war, daß Etomidate als einziges Hypnotikum keine Freisetzung von Histamin provoziert. (5)

Da aber nach alleiniger Applikation von Etomidate Myokloni auftreten können, ist eine Prämedikation mit einem Sedativum bzw. einem Tranquillantium erforderlich, um diese zu kompensieren. (6)

Es galt nun zu untersuchen, inwieweit die günstigen Ergebnisse in bezug auf Kreislaufverhalten und Histaminfreisetzung nach alleiniger Etomidate-Gabe bei einer sedierenden Prämedikation verändert werden, zumal anaphylaktoide Reaktionen zu den schweren Komplikationen bei der Narkose zählen. (18)

Ein wichtiger Parameter zur klinischen Erfassung der Histaminfreisetzung ist das Kreislaufverhalten. (20) Eine objektive Methode hierfür stellt die intraarterielle Puls- und Blutdruckmessung dar.

Auch die subjektive, für eine Histaminliberation häufig charakteristische Symptomatik sowie die für den Untersucher unmittelbar sichtbar werdenden Hauteffloreszenzen müssen in die Beurteilung miteinbezogen werden.

Auch eine azidotische Stoffwechsellage begünstigt sowie eine Hypoxie begünstigen die Histaminfreisetzung. (19) Da Etomidate in entsprechender Dosierung eine Apnoe zu induzieren vermag und Sedativa bzw. Tranquillantia ebenfalls atemdepressiv wirken können, ist ein kumulativer Effekt beider Substanzen zu diskutieren; nämlich die Möglichkeit einer respiratorische Azidose als Nebenwirkung der verabreichten Pharmaka.

3. ZIELSETZUNG

Diese Studie soll nun eine Beurteilung der Stoffwechsellage geben mittels der Blutgasanalyse, und zwar

- nach alleiniger intravenöser Applikation von Diazepam
- nach alleiniger intravenöser Applikation von SHF 312 BB
- nach zusätzlicher, zweizeitiger Injektion von Etomidate und Voraussage von Diazepam
- nach zusätzlicher, zweizeitiger Injektion von Etomidate und Voraussage von SHF 312 BB

Die Studie soll ferner zeigen, inwieweit (signifikante) Unterschiede zwischen Diazepam und SHF 312 BB bzw. den Kombinationen Diazepam-Etomidate und SHF 312 BB-Etomidate bestehen.

4. METHODIK

4.1. Pharmaka

4.1.1. Etomidate:

Etomidate ist ein intravenös applizierbares Ultra-Kurzzeit-Hypnotikum ohne analgesierenden Effekt. Chemisch ist es ein Äthyl-1-(methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat mit einem Molekulargewicht von 244,28. (Abb. 1)

Es wird relativ schnell abgebaut, hauptsächlich in der Leber, durch Hydrolyse der Estergruppe. (7)

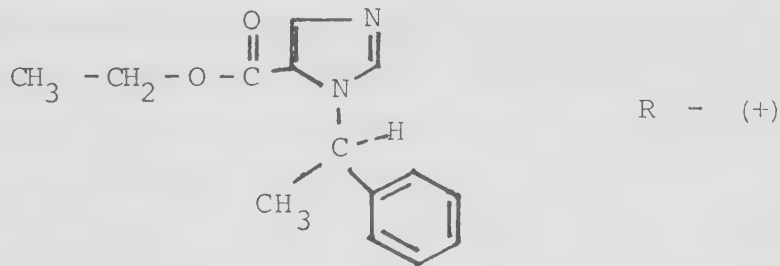


Abb. 1 Etomidate

4.1.2. Diazepam:

Diazepam ist ein tranquillierendes Pharmakon. Chemisch ist es der Reihe der Benzodiazepinderivate zuzuordnen. Es hat die Zusammensetzung 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on. (Abb. 2)

Der Abbau erfolgt relativ langsam; Metabolite werden erst im Verlauf von einigen Tagen restlos ausgeschieden. Bei wiederholter Gabe ist deshalb mit Kumulation zu rechnen. (8)

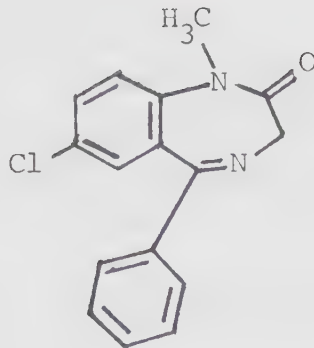


Abb. 2 Diazepam

4.1.3. SHF 312 BB:

SHF 312 BB (Lormetazepam) ist ein Chlordiazepinderivat mit sedierender Wirkung. Seine chemische Bezeichnung ist 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1 H-1,4-benzodiazepin-2-on. (Abb. 3) Das Molekulargewicht beträgt 335,19.

Ausgeschieden wird es über die Nieren mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden. (11)

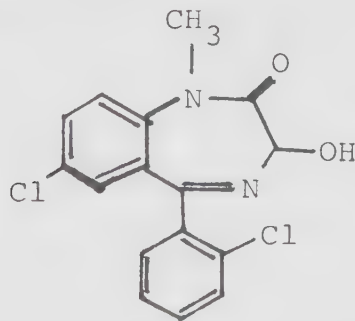


Abb. 3 SHF 312 BB

4.2. Anzahl der Probanden

An der Prüfung nahmen 10 männliche Probanden teil.

4.3. Einschluß- bzw. Ausschlußkriterien

Die Aufstellung der Kriterien erfolgte nach Maßgabe von Professor A. Doenicke und Professor J. Kugler.

Die Probanden mußten folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Alter: 21 - 30 Jahre
- Gewicht: 50 - 90 kg
- EEG: ohne Zeichen einer potentiell erhöhten Anfallsbereitschaft
- EKG: innerhalb der Norm
- keine pathologischen Laborbefunde
- keine pathologischen klinischen Befunde
- keine Psychose
- keine schwerwiegenden Organerkrankungen (auch keine zurückliegenden)
- keine schwerwiegende akute oder chronische Nierenfunktionsstörung
- keine Akut-Behandlung mit Psychopharmaka (Analgetika, Antipsychotika, Tranquilantia, Stimulantia); das Behandlungsende sollte mindestens 2 Wochen zurückliegen
- keine akute Drogenabhängigkeit
- freiwillige Teilnahme

4.4. Experimentelles Design

Die Untersuchung wird durchgeführt als randomisierte, einfach blinde Studie. Dem Untersucher ist das jeweils verabreichte Pharmakon zur Prämedikation zwangsläufig bekannt. Es ist nämlich auf Grund der Löslichkeitseigenschaften von Diazepam nicht möglich, dieses auf ein Volumen zu verdünnen, daß der applizierten SHF 312 BB - Dosis entsprochen hätte.

Der Randomisierungsplan wurde von Professor A. Doenicke erstellt.
(Tab. 1)

Proband	1. Prüfung	2. Prüfung
1	Diazepam	SHF 312 BB
2	SHF 312 BB	Diazepam
3	Diazepam	SHF 312 BB
4	SHF 312 BB	Diazepam
5	Diazepam	SHF 312 BB
6	Diazepam	SHF 312 BB
7	SHF 312 BB	Diazepam
8	Diazepam	SHF 312 BB
9	SHF 312 BB	Diazepam
10	SHF 312 BB	Diazepam

Tab. 1 Randomisierungsplan

4.5. Präparate - Dosierung

Etomidate : 1,5 mg / kg Körpergewicht
Diazepam : 10,0 mg / 70 kg Körpergewicht
SHF 312 BB : 1,0 mg / 70 kg Körpergewicht

4.6. Meßparameter

4.6.1. der übrigen Gesamtstudie:

- Histaminfreisetzung anhand klinische Symptomatik
- Histaminfreisetzung durch biochemische Analyseverfahren (nach Professor W. Lorenz, Marburg) (21)
- Vitalfunktionen durch arterielle Puls- und Blutdruckregistrierung und durch kontinuierliche Aufzeichnung der Atemfrequenz und Atemtiefe (Pneumatogramm)
- EEG

4.6.2. der arteriellen Blutgasanalyse:

- pH
- $p\text{CO}_2$ (Kohlendioxidpartialdruck)
- $p\text{O}_2$ (Sauerstoffpartialdruck)
- HCO_3^- (Bicarbonat)
- BE (Basenüberschuß)
- O_2 Sät % (prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobin)
- Hb
- O_2 CT Vol %

4.7. Versuchsanordnung

4.7.1. für die Blutgasanalyse:

Auf einem Ständer wurde ca. 1 m über dem Probanden ein Beutel mit 250 ml isotonischer Kochsalzlösung (Combiflak) gehängt. Der Inhalt des Beutels wurde mit 1000 I.E. Heparin (1 ml Thrombophob) versetzt. Mittels Blutdruckmanschette wurde der Beutel unter Druck gesetzt. Der erzielte Beutelinnendruck mußte über dem Blutdruck des Probanden liegen. Der während unserer Versuche erzeugte Druck lag bei ca. 200 mmHg.

In Armhöhe des Probanden wurde an dem Ständer eine Membran zur Blutdruckmessung (Stettham Druckwandler) befestigt.

Mit einem Infusionsbesteck (Sangofix B) ohne Belüftung wurde eine Verbindung zwischen Combiflak und Stettham-Druckwandler hergestellt. Dem Stettham vorgeschaltet war ein Zugventil (Monitoring Kid), daß in Ruhestellung (geschlossen) den unter Druck stehenden Beutel mit isotonischer NaCl vom Druckwandler und dem nachgeschalteten System trennte.

In die Arteria radialis oberhalb des Handgelenks wurde ein flexibler Katheter (Abbocath 14) gelegt und mit Heftpflaster fixiert. Dies geschah unter Lokalanästhesie mit 1%-iger Mepivacainlösung (Scandicain o.V. 1%), nachdem vorher die Arteria ulnaris getastet wurde, um bei einem Verschuß der A. radialis während des Versuchs die Blutversorgung des peripheren Gebietes gewährleisten zu wissen.

Der Stettham-Druckwandler wurde mit einem Schlauch aus unnachgiebigem Material mit dem Katheter verbunden. Unnachgiebig deshalb, damit auf dem Weg vom Katheter zur Meßmembran keine Druckverluste auftraten und der tatsächliche arterielle Blutdruck gemessen werden konnte.

Zwischen Schlauch und Katheter war ein Dreiweghahn zwischengeschaltet, der folgende Wege ermöglichte:

- a) Katheter - Schlauch
- b) Katheter - freier Ausgang
- c) Schlauch - freier Ausgang
- d) alle drei Wege gleichzeitig

zu a) Stellung a) war notwendig zur intraarteriellen Blutdruckmessung. Der Blutdruck in der Arterie wird über die Flüssigkeit im Schlauch auf die Meßmembran im Stettham-Druckwandler gebracht.

zu b) Diese Stellung wurde benötigt zur Blutentnahme aus der Arterie. Auf den freien Ausgang des Drei-Wege-Hahnes wurde dazu eine Einmalspritze gesetzt.

zu c) In dieser Stellung konnte das System Combiflak - Stettham - Schlauch - Hahn entlüftet werden.

zu d) Diese Stellung wurde nicht benötigt.

Mit Öffnung des Ventils vor dem Druckwandler konnte das gesamte System gegen den Blutdruck gespült werden. Es wurde jeweils erforderlich nach den Blutentnahmen, um das Blut, was sich dann im Hahn und Katheter befand, in die Blutbahn zurückzuspülen und dadurch eine Thrombosierung und Verschluß zu vermeiden. Das der NaCl-Lösung zugesetzte Heparin unterstützte diese Maßnahme. (Abb. 4)

Cave: das gesamte System mußte vor Versuchsbeginn blasenfrei sein, um

- eine objektive Blutdruckmessung zu ermöglichen
- die Gefahr einer Thrombose in der A. radialis durch Luftinjektion zu vermeiden

Zur Blutentnahme wurden 2 ml Einmalspritzen verwendet. Das Restvolumen der Spritze im Ansatzstück unterhalb des heruntergedrückten Stempels wurde mit Heparin gefüllt, um

- die Blutgerinnung nach der Entnahme zu verhindern
- eine Verfälschung der Werte durch Gasaustausch zwischen entnommenem Blut und eingeschlossener Luft zu vermeiden.

Nach der Entnahme wurde die Spritze mit einem Gummistöpsel luftdicht abgeschlossen und bis zur Analyse im Eisbad gelagert.

4.7.2. für Volumenausgleich entnommenes Blut:

Auf den schon erwähnten Ständer wurde eine Literflasche mit Elektrolytlösung (Tutofusin) gehängt. Diese war mit einem Infusionsbesteck (Sangofix R) mit Belüftung mit einem Katheter (Abbocath 14) verbunden, der in eine große Armvene gelegt war. (Abb. 4)

Die Infusionsgeschwindigkeit wurde mit einer Infusionspumpe geregelt. Bei Injektion der Prüfsubstanzen und bis ca. 1 min. danach 99 Tropfen / min., ansonsten während des Versuchs 19 Tropfen / min.

4.7.3. Injektion der Pharmaka:

Die Injektion der Prüfsubstanzen erfolgte intravenös durch den in 4.7.2. beschriebenen Katheter. (Abb. 4)

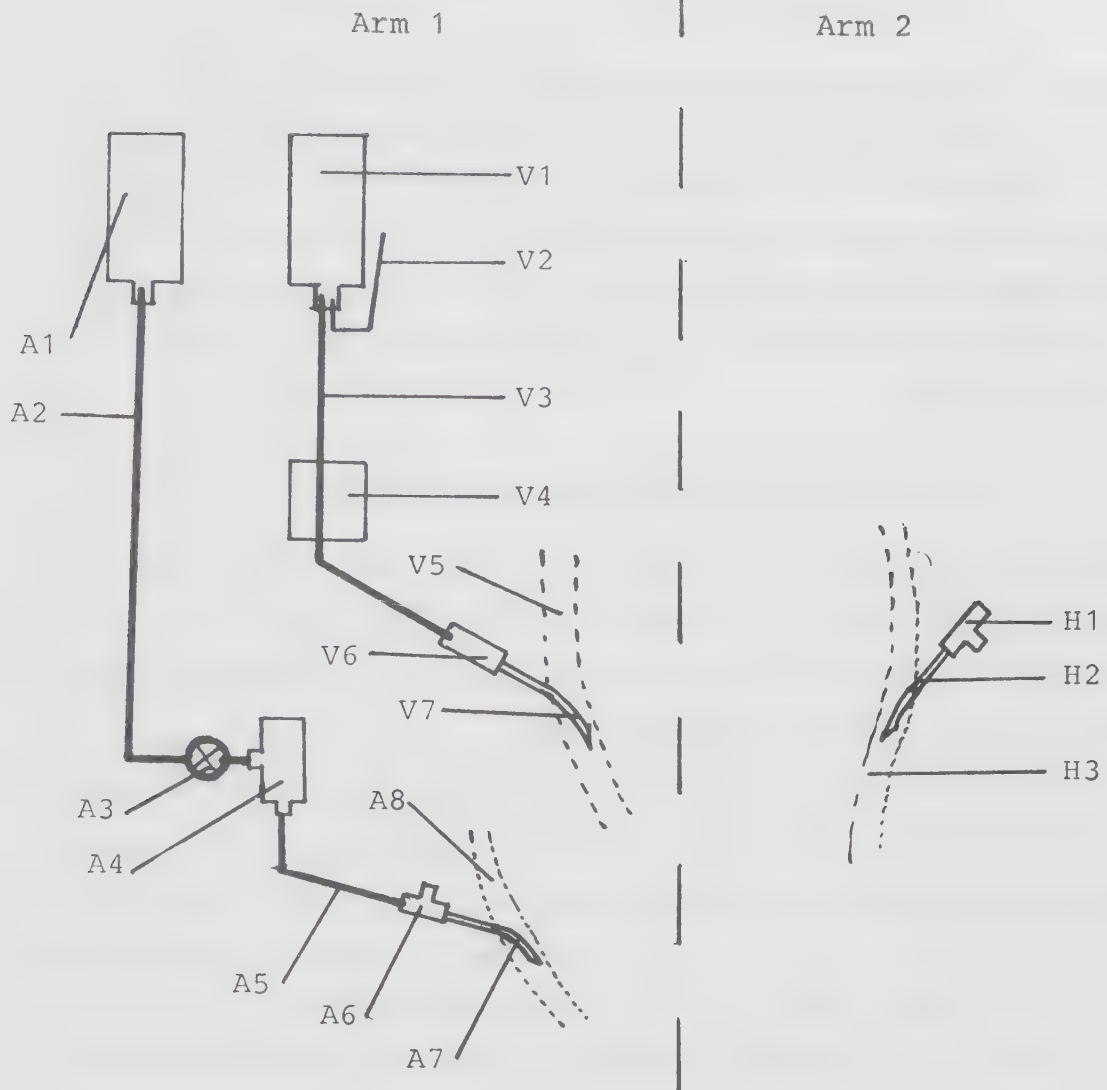


Abb. 4: Versuchsaufbau

A = arterielles System:

1 Combiflak; 2 Sangofix B; 3 Monitoring Kid; (1 - 3 unter ca. 200 mmHg Druck); 4 Stettham Druckwandler; 5 harter Schlauch; 6 Drei-Weg-Hahn; 7 Abbocath; 8 A. radialis

V = venöses System:

1 Literflasche Elektrolytlösung; 2 Belüftungsschlauch; 3 Sangofix R; 4 Infusionspumpe; 5 Armvene; 6 Schlauchteil geeignet für Injektionen; 7 Abbocath;

H = für Histaminbestimmung:

1 Drei-Weg-Hahn; 2 Abbocath; 3 Armvene;

4.7.4. für die Histaminbestimmung:

Für die Plasmahistaminbestimmung wurde ein Katheter (Abbocath 14) in eine große Armvene des anderen Armes als den, der für die Injektion und die arterielle Blutentnahme hergenommen wurde, gelegt und mit einem Dreiweghahn zwischen den Entnahmen verschlossen. (Abb. 4)

Entnommen wurden jeweils 10 ml Blut und bis zur Aufbereitung für den Transport nach Marburg, wo die Analyse vorgenommen wurde, im Eisbad gelagert.

4.7.5. für elektrische Ableitung und Aufzeichnung:

Während der gesamten Versuchsdauer und 15 Min. Vorlaufzeit wurde permanent auf einem Elektrogramm 8-kanalig aufgezeichnet.

Auf das EEG entfielen 4 Kanäle. Es wurde frontal, präfrontal, parietal und occipital abgeleitet.

Für das Okulogramm war ein Kanal erforderlich. Registriert wurden die Aktivitäten des M. rectus bei den Bewegungen des Bulbus.

Auf einem Kanal wurde das EKG aufgezeichnet.

Ein Kanal war für die Aufzeichnung des arteriellen Blutdrucks nach Riva-Rocci. Abgeleitet wurde vom Stettham-Druckwandler, der die Druckimpulse in elektrische umwandelt. Zwischengeschaltet war noch ein Gerät, das den Blutdruck und die Pulsfrequenz (ebenfalls abgeleitet vom Stettham) optisch anzeigt (numerische Digitalanzeige).

Auf dem letzten Kanal wurde das Pneumatogramm aufgezeichnet. Der Meßfühler wurde am Nasenloch befestigt.

4.8. Versuchsdurchführung der Blutgasanalyse

Nach Anschluß und Kontrolle der Meßgeräte und Hilfsmittel wurde bei -15' der Leerwert entnommen. Die Injektion des Diazepam bzw. SHF 312 BB erfolgte bei -1' über 60 sec. Die Injektion von Etomidate erfolgte bei 29' ebenfalls über 60 sec.

Die Blutentnahmen passierten bei 0', 1', 3', 5', 10', 20', 31', 33', 35', 40', 50'. (Tab. 2)

Vor der Blutentnahme wurde jeweils ca. 1 ml Blut verworfen, um eine möglichst reine Probe zu erhalten. Nach der Entnahme wurde durch kurzen Zug am Ventil (Monitoring Kid) das arterielle System gespült.

Es durfte nur kurz gespült werden (zweimal ca. 1 sec. im Abstand von 10 sec.), um einen reaktiven Verschuß der Arterie durch thermische Reizung zu vermeiden. Die injizierte NaCl-Lösung war nämlich relativ kalt (Zimmertemperatur ca. 18 Grad Celsius).

Während des Versuchs waren zwei Befragungen angesetzt, um anhand subjektiver Symptomatik einen Hinweis auf Histaminfreisetzung zu erhalten. Die verwendeten Anamnese-Bögen wurden ausgearbeitet von Professor Lorenz, Marburg. Die Fragen wurden jeweils von derselben Person unter Verwendung der Anamnese-Bögen gestellt, um eine möglichst hohe Objektivierung zu erreichen.

Die erste Befragung erfolgte nach der 10. Min. im Anschluß an die Blutentnahme. Durchschnittliche Dauer ca. 6 min.

Die zweite Befragung begann nach der 35. Min. im Anschluß an die Blutentnahme, sobald der Proband ansprechbar war. Beendet war sie spätestens zur 47. Min.

In die zweite Befragung fiel die Entnahme der 40-Minuten-Probe. Die Werte dieser Probe wurden deshalb für die Auswertung nicht herangezogen.

Die Entnahmezeiten für die Histaminbestimmung kann man der Tab. 2 entnehmen.

EEG, Okulogramm, EKG, RR und Pneumatogramm wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Der numerische Wert des Blutdrucks und der Pulsfrequenz wurden minütlich notiert.

Das Auftreten von Myokloni und von Hauteffloreszenzen wurde ebenfalls festgehalten.

Pharmaka	Zeit	Entnahme Blutgase	Entnahme Histamin	EEG, EKG, RR Okulogramm Pneumatogramm
o	-15'	+	+ +	
SHF / Dia.	-1' - 0'	o	o	
o	1'	+	+	
o	3'	+	o	
o	5'	+	+	
o	10'	+	+	
o	20'	+	o	
Etomidate	29' - 30'	o	o	
o	31'	+	+	
o	33'	+	o	
o	35'	+	+	
o	40'	+	o	
o	50'	+	+	
o	120'	o	o	

Tab. 2 Zeitplan

o keine Entnahme bzw. Injektion

+ Entnahme bzw. Injektion, je + einmal

4.9. Ethik und Sicherheit

4.9.1. Ethik:

Die Probanden werden über Ziel, Ablauf und Risiken der geplanten Arzneimittelprüfung genau informiert. (Informed consent entspricht usus von Professor Doenicke).

Nach der Information unterzeichnen sie eine Einverständniserklärung. Für eventuell auftretende Schäden ist die Schering AG haftpflichtig; zusätzlich wird eine Unfallversicherung abgeschlossen.

4.9.2. Sicherheit:

An der Prüfung nehmen nur männliche Probanden teil, die physisch und psychisch gesund sind. Dieses wird auf Grund der Einschluß- bzw. Ausschußkriterien von Professor Doenicke kontrolliert.

Während der Prüfung und bis zu zwei Stunden danach steht ein Arzt mit Erfahrung in Intensivmedizin zu Verfügung. In Abhängigkeit von der festgestellten Wirkung und Nebenwirkung wird die Kontrolle nach 4-stündiger intensiver Beobachtung eventuell ausgedehnt.

Es wird ein ärztlicher Dienst eingerichtet, so daß zumindest ein telefonischer Kontakt zwischen Probanden und Arzt nach Abschluß der Prüfung möglich ist.

Die Sicherheit der Probanden wird durch die Prüfergebnisse einer bereits abgeschlossenen i.v.-Verträglichkeitsstudie am Menschen mit Dosierungen zwischen 0,063 und 4,0 mg Gesamtdosis pro 70 kg Körpergewicht gerechtfertigt.

4.10. Statistische Grundlagen

4.10.1. Warum einfache Varianzanalyse?

Bei der vorliegenden Studie erhielt jeder Proband im Abstand von mindestens 2 Tagen eine Dosis gleicher Quantität pro kg Körpergewicht von jedem Pharmakon in zufälliger Reihenfolge.

Zur statistischen Auswertung war folglich ein für abhängige Stichproben geeignetes Testverfahren zu wählen. Hierfür bietet sich üblicherweise die Varianzanalyse (einfache) an.

Ferner spricht dafür die höhere mathematische Genauigkeit und die Möglichkeit, diejenigen Anteile der Gesamtvariabilität, die auf erkannte Ursachen zurückzuführen sind, zu eliminieren.

4.10.2. Einfache Varianzanalyse:

Mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse wird getestet, ob die beobachteten Differenzen der Mittelwerte von K aufbereiteten Klassen zufallsbedingt oder darauf zurückzuführen sind, daß tatsächlich Unterschiede bei den Mittelwerten der entsprechenden Grundgesamtheiten bestehen.

Es wird angenommen, die i-te Klasse setzt sich aus n_i Beobachtungen zusammen (die Anzahl der Beobachtungen der jeweiligen Stichproben kann gleich oder verschieden sein). Es ist die Null-Hypothese zu testen, ob die Mittelwerte der K Grundgesamtheiten alle gleich sind.

1. Mittelwert der Beobachtungen der i-ten Klasse ($i=1,2,3,\dots,k$)

$$\bar{x}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}}{n_i}$$

2. Standardabweichung der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$s_i = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}^2 - n \bar{x}_i^2}{n - 1}}$$

3. Summe der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$\text{Sum}_i = \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}$$

4. Gesamtquadratsumme

$$SS_{\text{Total}} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

5. Quadratsumme zwischen den Mittelwerten der Klassen

$$SS_{\text{zwischen}} = \sum_{i=1}^k \frac{\left(\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{n_i} - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

6. Fehlerquadratsumme = Quadratsumme innerhalb der Klassen

$$SS_{\text{innerhalb}} = SS_{\text{Total}} - SS_{\text{zwischen}}$$

7. Anzahl der Freiheitsgrade von SS_{zwischen}

$$df_1 = k - 1$$

8. Anzahl der Freiheitsgrade von $SS_{\text{innerhalb}}$

$$df_2 = \sum_{i=1}^k n_i - 1$$

9. Gesamtheit der Freiheitsgrade

$$df_3 = df_1 + df_2$$

10. Durchschnittsquadrat zwischen den Klassen

$$MS_{\text{zwischen}} = \frac{SS_{\text{zwischen}}}{df_1}$$

11. Durchschnittsquadrat innerhalb der Klassen

$$MS_{\text{innerhalb}} = \frac{SS_{\text{innerhalb}}}{df_2}$$

12. F - Wert

$$F = \frac{MS_{\text{zwischen}}}{MS_{\text{innerhalb}}}$$

4.11. Rechner und Meßgeräte

4.11.1. Rechner für Statistik:

Die Ermittlung der rechnerischen Werte und die statistische Verarbeitung erfolgte anhand der Meßergebnisse auf einem vorprogrammierbaren Kleinrechner Marke „Hewlett Packard HP 97“.

4.11.2. Meßgerät Hb - Bestimmung:

Die Hb - Bestimmungen wurden mit dem Hämoglobinometer der Firma Coulter Electronic Ltd. durchgeführt.

4.11.3. Meßgerät Blutgase - Bestimmung:

Die Blutgasanalyse wurde vorgenommen mit einem vollautomatischen Blutgasanalysator Marke „Corning 175“ der Firma IMA, Gießen.

5. ERGEBNISSE

5.1. pH

Das pH ist per definitionem der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration. Der Normbereich des Blut-pH liegt bei $7,40 \pm 0,05$.

Ein pH oberhalb der Norm bedeutet eine Verlagerung der Stoffwechselsituation zum alkalischen, ein pH unterhalb der Norm eine Verlagerung zum azidotischen Bereich. (10)

5.1.1. Verlauf SHF 312BB - Etomidate:

Leerwert im Mittel war 7,38, der Verlauf der Mittelwertskurve unauffällig. Geringfügiger Abfall in der 5. und 35. Min. auf 7,37. Ohne Bedeutung.

Die Standardabweichung lag bei fast allen Meßzeiten gleichmäßig bei 0,02. Lediglich in der 31. und 33. Min. (also direkt nach Etomidate Applikation) eine größere Streubreite: $s = 0,03$.

Insgesamt alle Werte, auch die im Rahmen der Standardabweichung zu erwarten sind, innerhalb des Normbereichs.

5.1.2. Verlauf Diazepam - Etomidate:

Leerwert im Mittel war 7,39, Verlauf der Mittelwertskurve ohne Besonderheiten und innerhalb der Norm. Ein pH-Abfall nach Diazepam-Injektion um 0,02 auf 7,37. Leichter Anstieg in der 20. Min. auf 7,38, nach Etomidate wiederum leichter Abfall bis auf 7,36 in der 35. Min.

Die Streubreite nach Injektion von Diazepam in der 0. und 1. Min. größer ($s = 0,03$). Auch nach Etomidate war eine größere Standardabweichung zu beobachten. 31. und 35. Min. $s = 0,03$, 33. Min. $s = 0,04$. Ansonsten war $s = 0,02$.

5.1.3. Vergleich:

Beide Mittelwertskurven liegen im Normbereich. Der Verlauf bei SHF 312 BB - Etomidate erscheint jedoch ausgeglichener und mit der geringeren Streubreite.

Bei Prämedikation mit Diazepam sind nach Etomidate - Applikation pH-Werte leicht unterhalb der Norm (bis 7,33) innerhalb der Standardabweichung. Aber keine signifikanten Unterschiede.

5.2. pO_2 (Sauerstoffpartialdruck)

Der Normbereich des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes liegt bei 85 ± 5 mmHg. Bei einem verminderten Angebot von Sauerstoff z.B. infolge medikamentös bedingter Depression des Atemzentrums sinkt der pO_2 . Umgekehrt steigt der pO_2 bei einem Überangebot an Sauerstoff z.B. infolge reaktiver Hyperventilation. (12)

5.2.1. Verlauf SHF 312 BB - Etomidate:

Leerwert: 93,71 mmHg. Nach Applikation von SHF erfolgt gleichmäßiger Abfall des pO_2 um 6,85 bis auf 86,86 mmHg in der 5. Min. Dann leichter Anstieg bis auf 90,50 mmHg. Nach Etomidate-Injektion ist ein leichter Abfall gegenüber der 20. Min. um 2,83 auf 86,59 mmHg in der 31. Min. zu verzeichnen. Nach der 31. Min. wieder Anstieg des pO_2 und Erreichen des Ausgangswertes in der 50. Min.

Die Standardabweichung lag beim Leerwert und in der 50. Min. bei 5 mmHg; direkt nach SHF-Applikation ist $s = 10,84$. Nach Etomidate in der 31. und 33. Min. ist $s = 12,69$ bzw. 12,52 mmHg.

5.2.2. Verlauf Diazepam - Etomidate:

Leerwert: 93,35 mmHg. Nach Applikation von Diazepam fällt der pO_2 bis auf 81,51 mmHg in der 3. Min. ab. Das ist ein Abfall um insgesamt 11,84 mmHg. Ansteigen des Partialdruckes bis auf 90,26 mmHg

pO_2 Mittelwerte mit Standardabweichung n=10

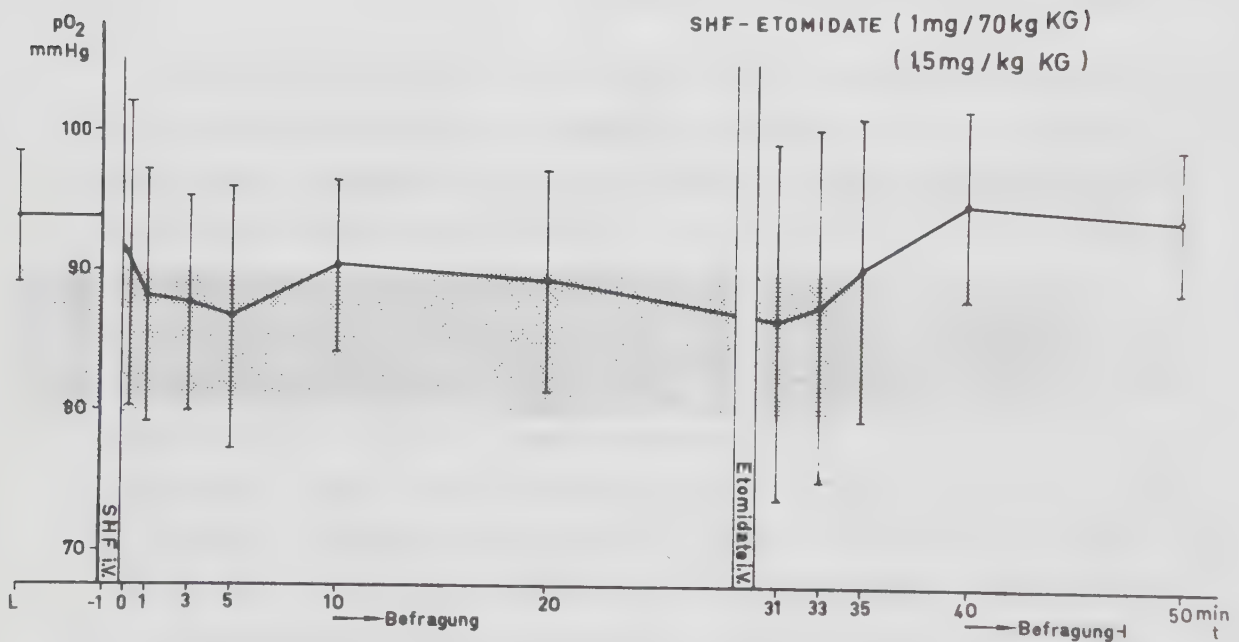


Abb. 5 : pO_2 Mittelwerte mit Standardabweichungen

Verlauf SHF 312 BB - Etomidate

pO₂ Mittelwerte mit Standardabweichung n=10

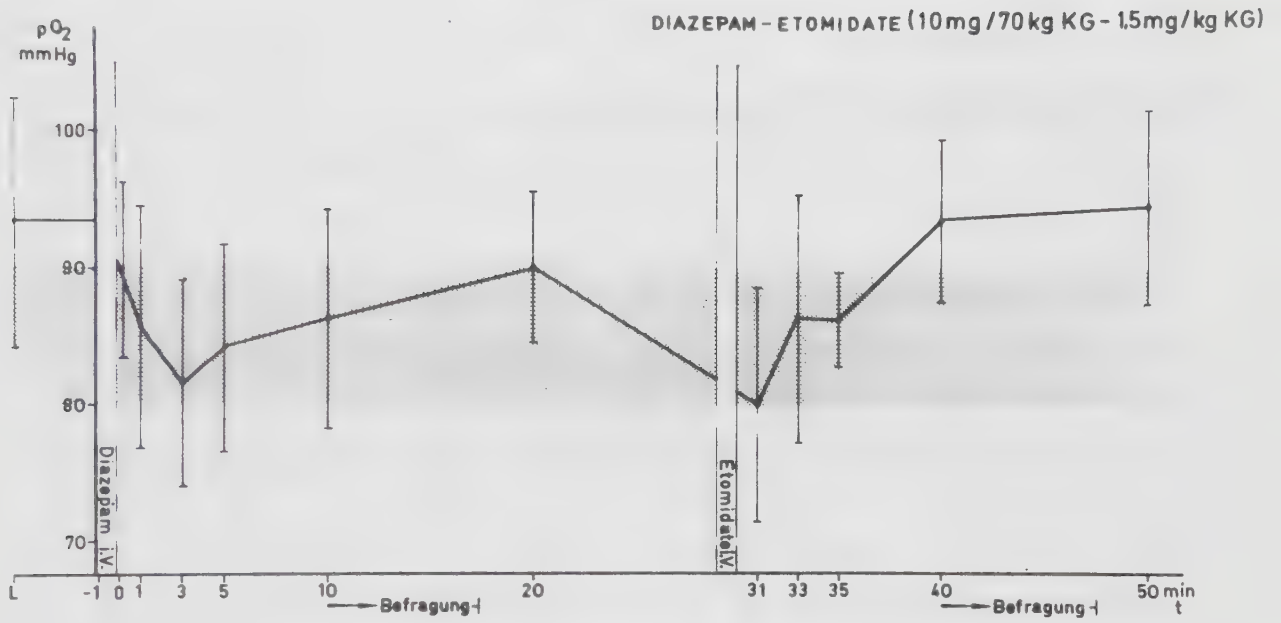


Abb. 6 : pO₂ Mittelwerte mit Standardabweichungen
Verlauf Diazepam - Etomidate

in der 20. Min. Direkt nach Etomidate Abfall um 10,22 auf 80,04 mmHg, dann aber wieder sofortiger Anstieg auf 86,66 mmHg in der 33. Min. In der 50. Min. leichtes Überschreiten des Ausgangswertes (94,48 mmHg).

Die Standardabweichung liegt durchschnittlich bei 6 bis 9 mmHg zu allen Meßzeiten, in der 33. Min. sogar nur $s = 3,51$.

5.2.3. Vergleich:

Beide Mittelwertskurven liegen im Normbereich oder leicht darüber. Der Mittelwertskurven-Verlauf bei SHF 312 BB - Etomidate (kurz SHF-Eto) ist insgesamt gleichförmiger als bei Diazepam - Etomidate (kurz Dia-Eto). Auch liegen bei SHF-Eto die Mittelwerte immer über 86 mmHg, bei Dia-Eto hingegen erfolgt ein Mittelwertsabfall auf 80,04 mmHg. Die Ausgangswerte waren bei beiden Prüfungen fast gleich (Differenz 0,36 mmHg).

Zieht man nun die Standardabweichungen mit in die Betrachtung ein, muß man erkennen, daß sie bei Dia-Eto gleichmäßiger und niedriger ausfallen als bei SHF-Eto. Dadurch erreichen die Tiefpunkte der Standardabweichungen nach Etomidate-Applikation bei SHF-Eto etwa gleiche oder sogar niedrigere Werte als bei Dia-Eto. Dasselbe Bild findet man in der 0. Min.

In der 1. und 3. Min. nach SHF- bzw. Diazepam-Injektion allerdings sind die Standardabweichungen bei beiden Prüfungen fast gleich, so daß der Vergleich der Tiefpunkte dieselben Unterschiede aufweist wie der Vergleich der Mittelwerte.

Zusammenfassend ergibt sich: nach alleiniger Applikation von SHF 312 BB ist eindeutig ein günstigerer Verlauf des pO_2 -Verhaltens festzustellen als nach alleiniger Diazepam-Injektion. Ähnlich ist es nach Zweit-Injektion von Etomidate, wenn man die Mittelwerte vergleicht. Jedoch sind innerhalb der Standardabweichungen ähnlich tiefe Werte bei SHF- bzw. Diazepam-Prämedikation möglich. Beim SHF allerdings sind sie nicht in der Häufigkeit wie beim Diazepam zu erwarten, und es sind höhere pO_2 -Werte möglich. Aber keine signifikanten Unterschiede.

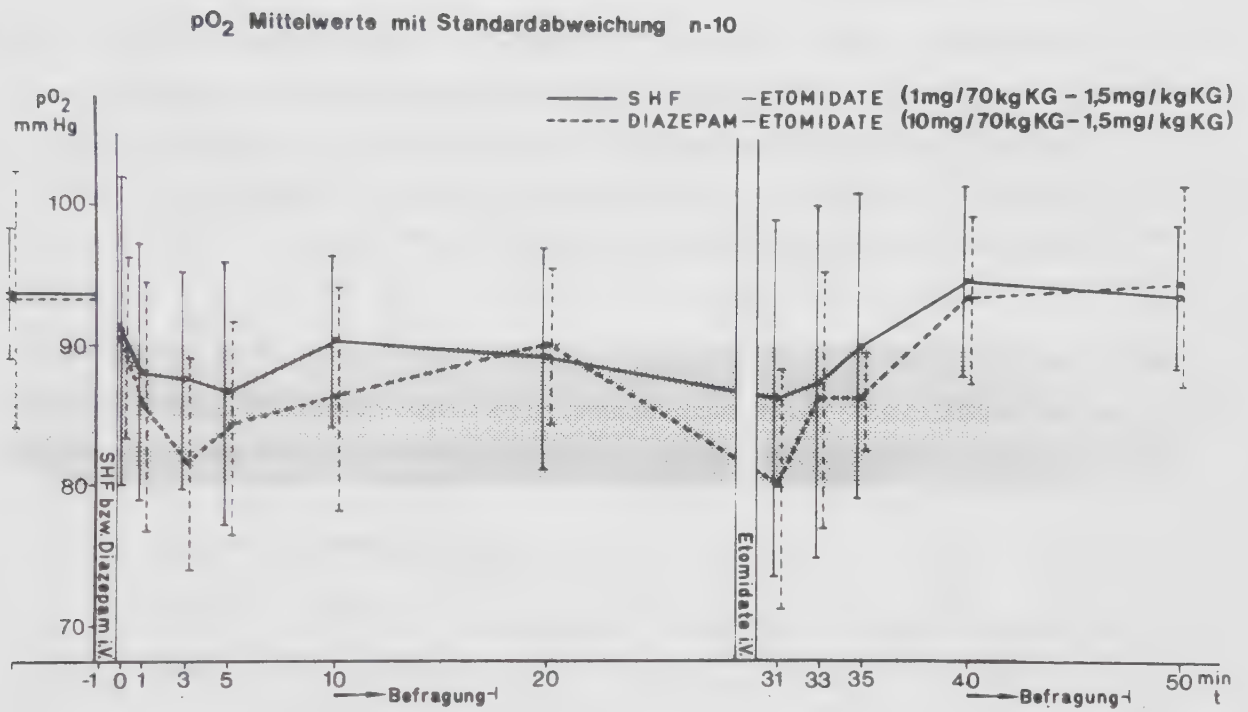


Abb. 7 : pO₂ Mittelwerte mit Standardabweichungen

Verlauf SHF 312 BB - Etomidate im Vergleich
Diazepam - Etomidate

5.3. O_2 Sät % (prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins)

Der Normbereich der Absättigung des arteriellen Hämoglobins liegt bei $95 \pm 2\%$. Die O_2 Sät ist direkt abhängig vom Sauerstoffpartialdruck; i.e. mit zunehmendem pO_2 steigt auch die prozentuale Absättigung des Hämoglobins. (13)

Es ist aber keine lineare Funktion, so daß sich bei der graphischen Darstellung O_2 Sät % auf pO_2 ein S-förmiger Kurvenverlauf ergibt. Im Bereich der für uns relevanten pO_2 -Werte oberhalb 70 mmHg verläuft die Kurve sehr flach, so daß eine Änderung des Druckes nur eine relativ geringe Verschiebung der Sättigung verursacht. (Abb. 8)

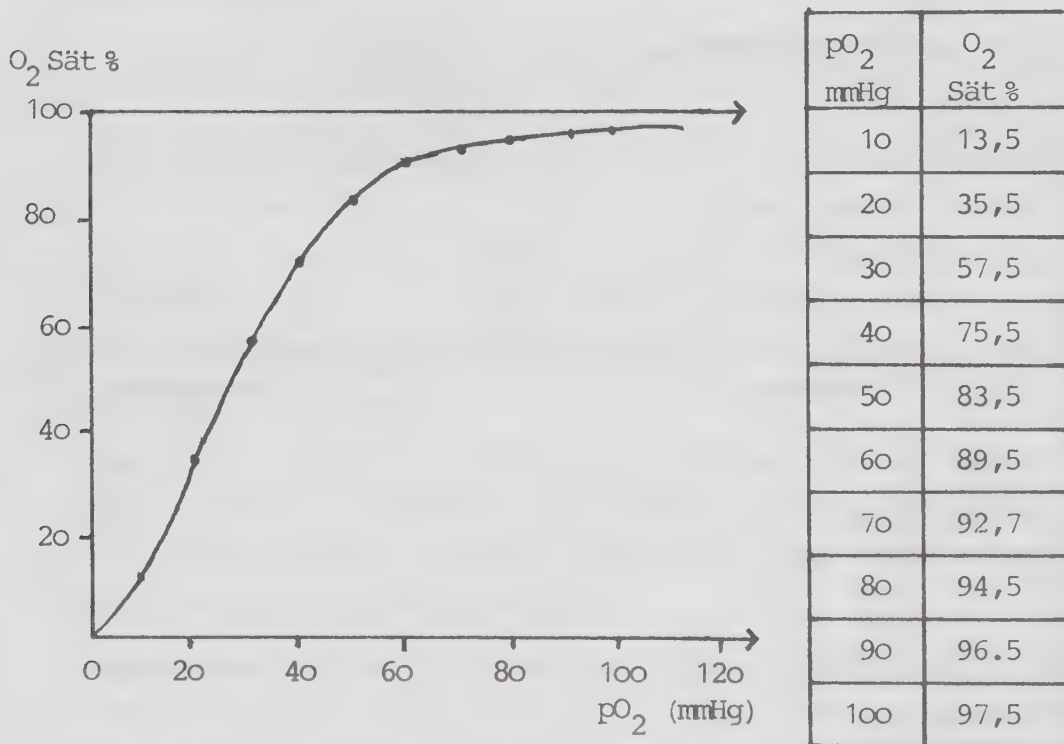


Abb. 8 : O_2 -Hb-Dissoziationskurve
bei pH = 7,40; Temperatur $38^\circ C$
und Werte-Tabelle

Zwei wichtige Faktoren beeinflussen die O_2 -Hb-Dissoziationskurve: pH und Temperatur. Ein Sinken des pH oder ein Steigen der Temperatur verschiebt die Kurve „nach rechts“; das Hämoglobin bindet dann weniger O_2 bei einem gegebenen pO_2 .

Das pH im Blut fällt, wenn der CO_2 -Gehalt steigt (siehe 5.4.), so daß ein Ansteigen des pCO_2 die Kurve nach rechts verschiebt und die Sauerstofftransportfähigkeit des Hämoglobins verringert wird (Bohr-Effekt).

5.3.1. Verlauf SHF 312 BB - Etomidate:

Die gesamte Mittelwertskurve verläuft im Normbereich. Leerwert ist 97,2 %, der auch in der 50. Min. fast wieder erreicht wird. Leichter Abfall der Sättigung bis zur 5. Min. um 0,85 % bis auf 96,17 %. Dann Anstieg bis auf 96,62 %. Nach Etomidate-Applikation Abfall um 0,68 % auf 95,94 % in der 31. Min. Dann mit der 35. Min. Anstieg auf Ausgangswert.

Standardabweichung liegt um 1,0 %, nur in der 33. und 35. Min. um 1,7 %. Leerwert und 50. Min. $s = 0,4$ %.

5.3.2. Verlauf Diazepam - Etomidate:

Alle Mittelwerte liegen im Normbereich. Leerwert bei 96,96 %. Nach Diazepam-Injektion ein Abfall der Sättigung bis auf 95,23 % in der 3. Min. Das ist eine Verminderung der Sättigung um 1,73 %. Dann wieder Zunahme bis auf 96,63 %. Dann nach Etomidate ein Absinken um 1,57 % auf 95,06 % in der 31. Min. Anschließend wieder ein Ansteigen bis zum Erreichen des Ausgangswertes in der 50. Min.

Die Standardabweichungen sind sehr unterschiedlich. Die größte finden wir in der 31. Min. mit 1,78 % und in der 5. Min. mit 1,47 %. Die geringste in der 20. Min. mit 0,44 %.

5.3.3. Vergleich:

Beide Kurven liegen im Normbereich. Die SHF-Eto-Kurve verläuft insgesamt ausgeglichener als die Dia-Eto-Kurve. Vor allem ist der Abfall der Sättigung beim SHF nicht so abrupt und ausgeprägt in der Prämedi-

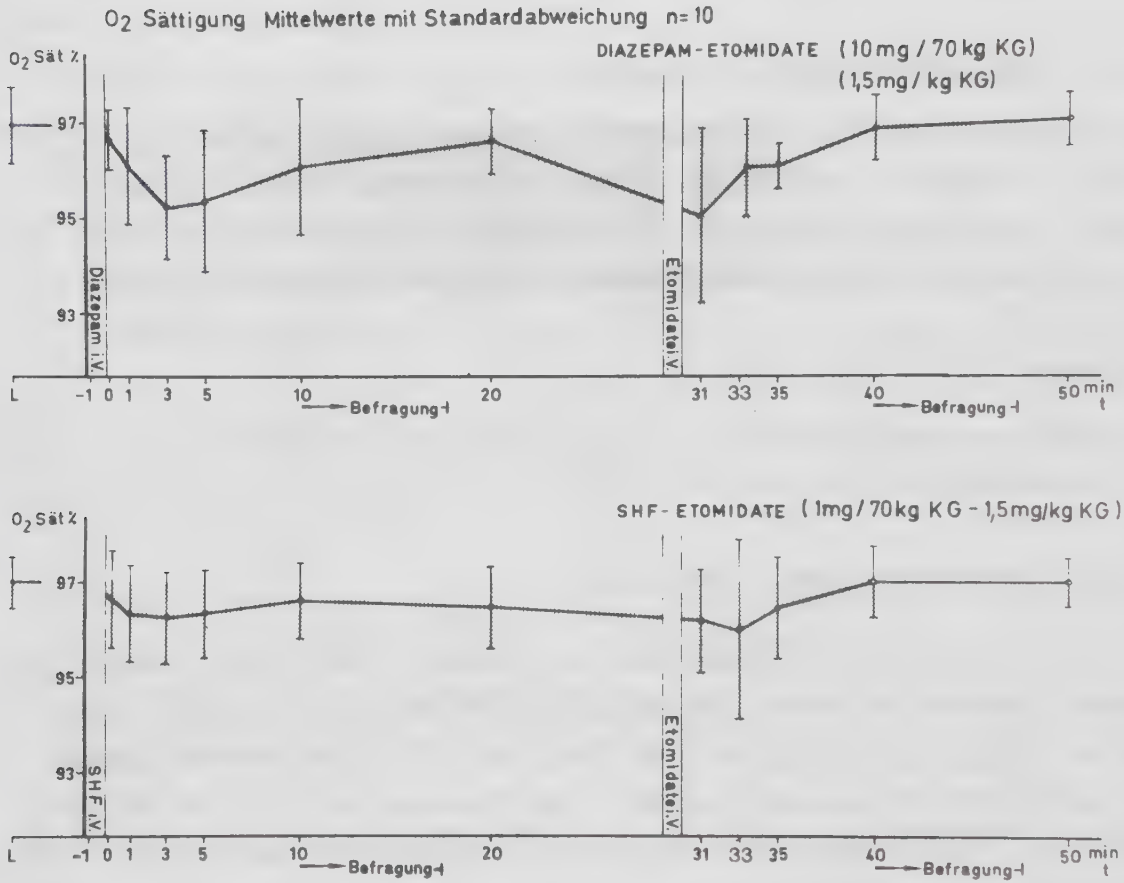


Abb. 9 : O₂ Sät Mittelwerte mit Standard-
abweichungen

Verlauf SHF 312 BB - Etomidate

Verlauf Diazepam - Etomidate

kationsphase. Am deutlichsten wird es in der 3. Min. Beim SHF haben wir einen O_2 Sät% - Abfall um 0,68%, beim Diazepam hingegen um 1,73%. das stellt einen s i g n i f i k a n t e n Unterschied innerhalb der 5%-Grenze dar. (F-Wert = 5,77; für 5% $F = 4,38$, für 1% $F = 8,18$)

Doch sollten wir diesen Unterschied nicht überschätzen, da auch der tiefste Wert innerhalb der statistischen Streubreite noch im Normbereich liegt (bei 94,20%).

Doch immerhin läßt sich auf Grund dieser Ergebnisse aussagen, daß sich in der Prämedikationsphase mit alleiniger Gabe von SHF bzw. Diazepam beim SHF die deutlich günstigeren Ergebnisse zeigten. Nach Zweit-Injektion von Etomidate erwies sich das SHF ebenfalls als günstiger, vornehmlich in der 31. Minute. Aber nicht in der vorher beobachteten Deutlichkeit. ($F = 1,37$)

Signifikanter Unterschied nur in der 3. Min.

5.4. pCO_2 (Kohlendioxidpartialdruck)

Der Normbereich des pCO_2 liegt bei 40 ± 5 mmHg im arteriellen Blut. Bei einem erhöhten Angebot von CO_2 in den Lungen infolge Hypoventilation z.B. bei medikamentös bedingter Depression des Atemzentrums steigt auch der pCO_2 im Blut. Es kann eine respiratorische Azidose entstehen. (siehe auch 5.3.).

Umgekehrt vermindert sich der pCO_2 bei Hyperventilation und vermehrtem Abatmen von Kohlendioxid.

5.4.1. Verlauf SHF 312BB - Etomidate:

Der Leerwert beträgt 39,55 mmHg. Die Mittelwertskurve verläuft vollständig im Normbereich, ohne große Schwankungen und Besonderheiten. Nach Injektion von SHF ein leichter Anstieg des Partialdruckes um 2,63 mmHg bis auf 42,18 mmHg in der 5. Min. Dann leichtes Abfallen auf 41,47 mmHg in der 20. Min. Nach Etomidate-Applikation wieder ein Anstieg um 0,77 auf 42,24 mmHg in der 35. Min. Der pCO_2 in der 33. Min.

ist geringfügig niedriger als der in der 31. Min.

Die Standardabweichungen liegen nach alleiniger Applikation von SHF zwischen 2,74 und 3,90 mmHg, so daß auch alle Werte im Rahmen der statistischen Streuung innerhalb der Norm liegen. Nach Etomidate finden wir Standardabweichungen bis zur 35. Min., die zwischen 4,17 und 4,86 mmHg liegen, so daß der pCO_2 im Rahmen der Standardabweichung Werte leicht über der Norm (bis 46,80 mmHg) erreichen kann.

5.4.2. Verlauf Diazepam - Etomidate:

Leerwert: 38,54 mmHg. Die Mittelwerte liegen alle innerhalb der Norm. Nach Diazepam-Injektion steigt der pCO_2 um insgesamt 5,19 bis auf 43,73 mmHg in der 5. Min. Dann ein Absinken bis auf 41,72 mmHg in der 20. Min. Unmittelbar nach Etomidate finden wir eine Erhöhung um 1,27 auf 42,99 mmHg in der 31. Min. Der pCO_2 in der 33. Min. wieder leicht erniedrigt, in der 35. Min. leichter Anstieg. Der Wert in der 50. Min. liegt um 2,5 mmHg über dem Leerwert bei 40,94 mmHg.

Die Standardabweichungen liegen von der 0. bis zur 5. Min. zwischen 3,58 und 4,38 mmHg. (beim SHF: $2,74 \leq s \leq 3,90$) Da auch die Mittelwerte in diesen Minuten trotz geringeren Ausgangswertes höher liegen als beim SHF, erreicht der CO_2 -Partialdruck innerhalb der zu erwartenden statistischen Streuung Werte oberhalb der Norm (bis 47,31 mmHg).

Nach Etomidate Injektion verhält es sich umgekehrt: Die Standardabweichungen sind geringer als bei SHF-Vorgabe. Jedoch sind auch hier Werte leicht oberhalb der Norm (bis 46,14 mmHg) innerhalb der Streubreite.

5.4.3. Vergleich:

Die pCO_2 -Kurve bei SHF-Eto verläuft insgesamt ausgeglichener als bei Dia-Eto. Vergleicht man die Ergebnisse in der Zeit vor der Etomidate-Applikation, finden wir beim SHF doch ein deutlich günstigeres Bild. Alle statistisch zu erwartenden Werte für pCO_2 liegen innerhalb des Normbereiches, wohingegen wir beim Diazepam mit Werten leicht oberhalb der Norm rechnen können.

Nach Etomidate-Gabe liegen bei SHF-Prämedikation die Mittelwerte zwar unter denen nach Diazepam-Vorgabe, doch auf Grund der größeren Standard-

pCO₂ Mittelwerte mit Standardabweichung n=10

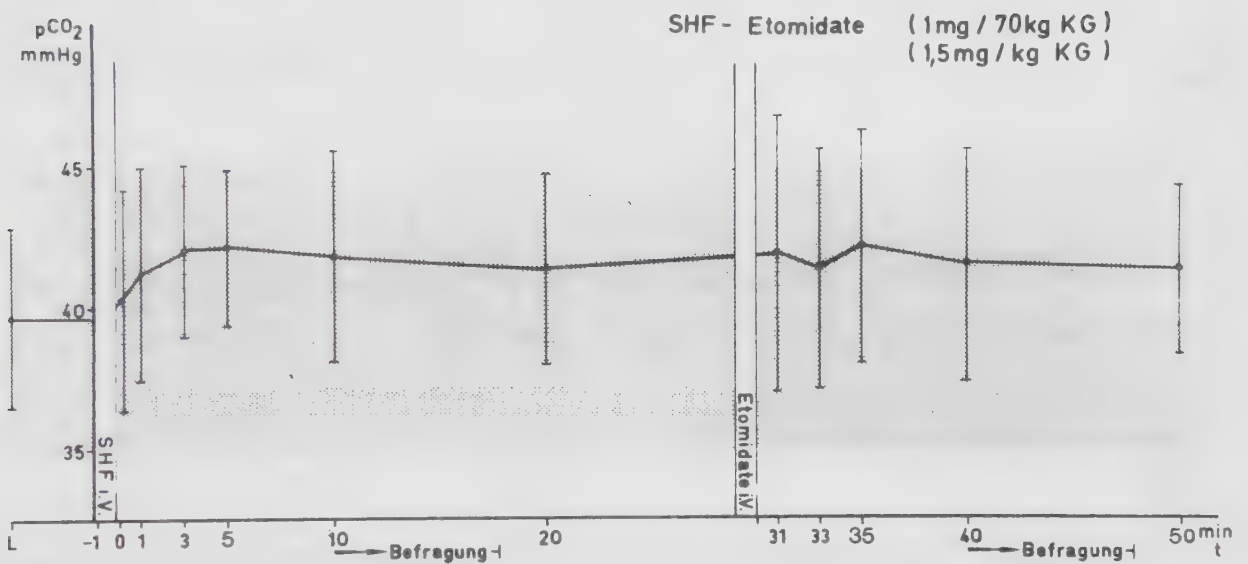


Abb. 10 : pCO₂ Mittelwerte mit Standardabweichungen

Verlauf SHF 312BB - Etomidate

pCO₂ Mittelwerte mit Standardabweichung n=10

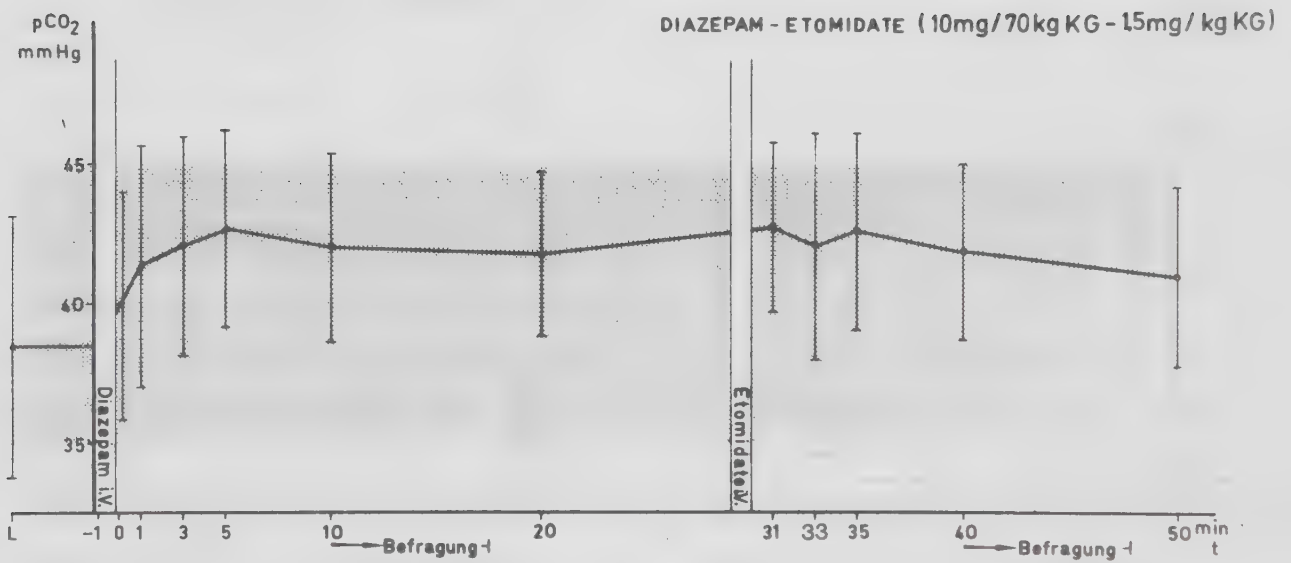


Abb. 11 : pCO₂ Mittelwerte mit Standardabweichungen

Verlauf Diazepam - Etomidate

abweichungen liegen die Maximalwerte der Streubreite fast gleich hoch. Also kaum ein Unterschied nach Etomidate.

Auch insgesamt

keine signifikanten Unterschiede.

5.5. HCO_3^- (Bicarbonatkonzentration)

Das Bicarbonat der dissoziierten Kohlensäure und die undissoziierte Kohlensäure stehen bei einem bestimmten pH in festem Verhältnis. Das ergibt sich aus der Hendersen - Hasselbalchschen - Gleichung: (16)

$$\text{pH} = \text{pK}_{\text{H}_2\text{CO}_3} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Für das Bicarbonat-System ist weiterhin von Bedeutung, daß das in der Lunge angebotene CO_2 und somit auch der pCO_2 mit der H_2CO_3 -Konzentration im Blut im Gleichgewicht stehen.

Verändert sich nun eine von diesen Größen, müssen sich zwangsläufig auch die anderen verändern.

Bei einem erhöhten Angebot von CO_2 infolge Hypoventilation (Depression des Atemzentrums) wird das H_2CO_3 im Plasma ansteigen, das seinerseits mit dem Bicarbonat im Gleichgewicht steht. Das Bicarbonat wird ebenfalls ansteigen und es wird sich ein neues Gleichgewicht bei einem niederen pH einstellen.

Der Normbereich für HCO_3^- ist $24 \pm 2 \text{ mmol/l}$.

5.5.1. Verlauf SHF 312BB - Etomidate:

Alle Mittelwerte liegen zwischen 23,53 und 24,65 mmol/l, also alle im mittleren Normbereich. Leerwert: 23,53 mmol/l.

Die Standardabweichungen liegen zwischen 1,61 und 1,93 mmol/l. Diese hohen Standardabweichungen ergeben sich aus den verschieden hohen Ausgangswerten

bei den einzelnen Probanden. Die Einzelkurven verlaufen für sich fast ebenso gleichförmig wie die Mittelwertskurve.

Auch alle Werte innerhalb der Standardabweichungen liegen innerhalb der Norm. Es finden sich keine Auffälligkeiten.

5.5.2. Verlauf Diazepam - Etomidate:

Die Mittelwerte liegen alle zwischen 24,05 und 24,59 mmol/l im mittleren Normbereich. Die Standardabweichungen zwischen 1,55 und 2,43 mmol/l. Nur im Leerwert beträgt sie 2,72 mmol/l.

Es trifft im Prinzip das gleiche zu wie beim Verlauf SHF-Eto, mit der Ausnahme, daß wir hier einen Probanden hatten (Proband Nr. 6), der deutlich mit seinem Leerwert unter denen der anderen Probanden und den in der Prüfung ermittelten Werten lag: um 2,5 mmol/l. Absolut betrug der Wert 19,5 mmol/l, also unterhalb der Norm. Deshalb auch beim Leerwert eine höhere Standardabweichung.

Die Ursache lag wohl in psychisch bedingtem Hyperventilieren vor dem Versuch. Ein niederes Angebot an CO_2 bringt einen Abfall der Bicarbonatkonzentration.

5.5.3. Vergleich:

Der Verlauf der Bicarbonatkonzentrationen ist unter beiden Versuchsbedingungen sehr ähnlich. Das gleiche gilt für die Standardabweichungen. Alle Ergebnisse bewegen sich im Normbereich. Auch hier keine signifikanten Unterschiede.

5.6. BE (Basenüberschuß)

Der Baseüberschuß (base excess) ist definiert als jene Menge Säure oder Base, die zur Normalisierung der Säure - Basen - Zusammensetzung von 1 Liter Blut bei einem pCO_2 von 40 mmHg erforderlich wäre.

Bei einer Azidose ist der Wert negativ, bei einer Alkalose positiv.
Normbereich: 0 ± 2 mmol/l

5.6.1. Verlauf SHF 312 BB - Etomidate:

Alle Mittelwerte liegen zwischen -0,07 und -0,46 mmol/l. Nur der Ausgangswert liegt bei -0,83 mmol/l. Auch ist hier die Standardabweichung mit 1,73 mmol/l am größten. Ansonsten liegt sie zwischen 1,19 und 1,55 mmol/l. Der Grund ist, daß bei einem Probanden der Leerwert mit -4,0 mmol/l relativ niedrig liegt. (Proband Nr. 7)

Insgesamt gesehen ist der Verlauf der Mittelwertskurve unauffällig und verläuft innerhalb der Norm auch mit den Standardabweichungen.

5.6.2. Verlauf Diazepam - Etomidate:

Alle Mittelwerte liegen zwischen -0,12 und -0,72 mmol/l; die Standardabweichungen zwischen 1,66 und 2,13 mmol/l.

Die tiefsten Werte innerhalb der Standardabweichungen können leicht unterhalb der Norm liegen, i.e. im acidotischen Bereich. Alles andere liegt in der Norm.

5.6.3. Vergleich:

Alle ermittelten Mittelwerte liegen innerhalb der Norm. Es sind zwischen SHF-Eto und Dia-Eto nur geringfügige Unterschiede festzustellen: bei Diazepamprämedikation können Werte leicht unter der Norm möglich sein, bei SHF-Vorgabe sind sie statistisch nicht zu erwarten. Aber

keine signifikanten Unterschiede.

5.7. Hb

Der Hb-Wert gibt die Menge des Hämoglobins in g pro 100 ml Blut an. Normbereich beim männlichen Erwachsenen: 14,5 g / 100 ml Blut.

Der Durchschnitts-Hb lag bei beiden Prüfungen bei 14,65.

Es konnten keine Einflüsse der Pharmaka auf den Hb-Gehalt des Blutes festgestellt werden.

5.8. O₂ CT Vol % (Menge des an Hb gebundenen Sauerstoffs im Blut in Vol %)

Bei voller Sättigung enthält jedes Gramm Hb 1,34 ml Sauerstoff (O₂). Wenn man davon ausgeht, daß bei Männern in der Regel pro 100 ml Blut 16 g Hb enthalten ist, ergibt sich bei voller Absättigung mit O₂ eine Sauerstoffmenge von $16 \times 1,34 \text{ ml} = 21,4 \text{ ml}$. Das sind 21,4 Vol %.

Der Normbereich des Sauerstoffanteils liegt bei $20 \pm 3 \text{ Vol \%}$.

5.8.1. Verlauf SHF 312BB - Etomidate:

Alle Mittelwerte liegen im Normbereich. Nach SHF-Gabe ein leichter Abfall, nach der 5. Min. Wieder Anstieg. Nach Etomidate-Applikation ebenfalls erst ein Sinken des Wertes bis zur 33. Min. Anschließend Anstieg. Alle Werte liegen zwischen 20,32 und 19,82 Vol %.

Da die Standardabweichungen zwischen 0,94 und 1,13 liegen, befinden sich auch alle Werte im Rahmen der statistischen Streuung innerhalb der Norm.

5.8.2. Verlauf Diazepam - Etomidate:

Alle Mittelwerte liegen in der Norm. Auch sonst der Kurvenverlauf wie beim SHF. Die Werte liegen zwischen 20,06 und 19,70 Vol %; lediglich der Leerwert liegt bei 20,32 Vol %.

Standardabweichungen zwischen 0,89 und 1,05 Vol %. Also alle zu erwartenden Werte gut in der Norm.

5.8.3. Vergleich:

Die Kurvenverläufe sind bei beiden Prüfungen unauffällig. Es sind auch keine aussagekräftigen Unterschiede festzustellen.

Alle Werte innerhalb der Norm.

6. DISKUSSION

Bei der Untersuchung der Blutgase im arteriellen Blut galt es festzustellen, inwieweit die applizierten Pharmaka allein (SHF 312 BB bzw. Diazepam) oder in der Kombination mit Etomidate die Blutgase und damit die Stoffwechsellage beeinflussen.

Die festgestellten Veränderungen waren vornehmlich bedingt durch die pharmakologische Beeinflussung des Atemzentrums (Depression) und die physiologische Reaktion und Kompensation (Stimulierung der Atmung durch Rückkopplungsmechanismen).

Eine gesteigerte oder verminderte Respiration schlägt sich sofort in den Blutgasen nieder. Ein Erythrocyt braucht bei Ruhe ca. 0,75 sec. (bei Arbeit 0,3 sec. und schneller), um die Lungencapillaren zu passieren. Der Abtransport geht mit einer Geschwindigkeit von ca. 40 m/sec vor sich.

Unsere ermittelten Blutgase geben also neben der Stoffwechsellage auch die momentane Situation der Respirations-Aktivitäten wieder. Ebensoschnell schlägt sich eine respiratorische Kompensation in den Blutgasen und somit in der Stoffwechsellage nieder. (17)

Allgemein interessierte uns, welche Stoffwechselsituation sich nach Applikation der Prüfsubstanzen manifestierte und ob sie als kritisch zu bezeichnen war; im besonderen aber, ob sich eine Stoffwechsellage einstellt, die eine Histaminliberation begünstigen kann, zum Beispiel ob sich azidotische Tendenzen zeigen.

6.1. Ergebnisse SHF 312 BB

Die Injektion von SHF 312 BB wurde bis auf eine Ausnahme schmerzlos vertragen. Auch sonst waren klinische Symptome für eine Unverträglichkeit nicht festzustellen.

Der Tiefpunkt der Atemdepression lag in der 5. Min. In der 10. Min. war sie größtenteils kompensiert. Alle ermittelten Werte lagen im Normbereich. In der Regel keine azidotischen Tendenzen.

6.2. Ergebnisse Diazepam

Bei sechs Probanden verursachte die Injektion ein leichtes bis starkes Brennen in der Vene oberhalb des Katheters. Ansonsten waren keine Besonderheiten festzustellen.

Der Tiefpunkt der Atemdepression lag in der Regel in der 3. Min. In der 20. Min. war diese respiratorische Störung größtenteils kompensiert. Allerdings muß dahingestellt bleiben, inwieweit die Befragung nach der 10. Min. diesen Vorgang günstig beeinflusst hat. Es entspricht aber den klinischen Gegebenheiten, daß die Patienten nach sedierender bzw. tranquillierender Prämedikation noch ansprechbar sind und angesprochen werden, so daß der 20'-Wert bei der Auswertung berücksichtigt wurde.

Die Mittelwerte lagen alle im Normbereich, doch können Werte innerhalb der statistischen Streuung auftreten, die leicht außerhalb der Norm in azidotischen Bereich liegen.

6.3. Vergleich SHF 312 BB - Diazepam

Vergleicht man die Ergebnisse nach alleiniger Injektion von SHF 312 BB bzw. Diazepam, kann man keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Einzige Ausnahme: der 3'-Minutenwert der O_2 Sät % zugunsten des SHF.

Doch die Unterschiede, die zutage traten, sind mit Sicherheit klinisch relevant und sprechen deutlich für SHF 312 BB:

- keine Schmerzen bei der Injektion
- die Depression des Atemzentrums erfolgt langsamer
- die Depression ist nicht so ausgeprägt
- die Kompensation tritt schneller ein
- das gemessene pH ist fast konstant bei nur sehr geringer Standardabweichung, i.e. alle pH auch in der gesamten Streubreite innerhalb der Norm
- keine azidotischen oder Azidose begünstigenden Tendenzen

6.4. Ergebnisse SHF 312 BB nach Etomidate-Injektion

Der Tiefpunkt der Atemdepression wird unmittelbar nach der Etomidate-Applikation erreicht, in der 31. Min. Die respiratorische Störung ist aber nicht sehr ausgeprägt (Abfall pO_2 um 2,83 mmHg, Anstieg pCO_2 um 0,47 mmHg, Abnahme O_2 Sät um 0,6 %) und alle Mittelwerte liegen gut im Normbereich.

Die Standardabweichungen sind deutlich größer als in der Prämedikationsphase. (beim pO_2 bis 12,69 mmHg, beim pCO_2 bis 4,86 mmHg, bei der O_2 Sät bis 1,88 %)

Der Grundhierfür liegt natürlich im recht unterschiedlichen Verhalten der Blutgase bei den einzelnen Probanden. Betrachten wir das beim pO_2 , wo dies am deutlichsten wird. Die anderen Werte korrelieren entsprechend.

Lediglich bei zwei Probanden finden wir Werte unterhalb der Norm (Proband Nr. 8 und 9), wobei der eine Wert nur gering unterhalb liegt bei 78,2, der andere deutlich bei 69,7 mmHg. Bei drei Probanden finden wir in der 31. Min. nach Etomidate einen Anstieg des pO_2 gegenüber der 20. Min. mit Werten oberhalb der Norm. Bei einem Probanden sogar starke Hyperventilation $pO_2 = 114,4$ mmHg. Bei diesem Probanden (Nr.6) fällt allerdings der pO_2 nach einer Apnoe in der 33. auf 63,2 mmHg (der tiefste überhaupt gemessene Wert bei den gesamten Prüfungen) ab, steigt aber zur 35. Min. wieder auf 88,9 mmHg. an. Alle anderen Werte liegen ansonsten in der 33. Min. im Normbereich oder darüber (bei 2 Probanden Hyperventilation bis 99,6 bzw. 110,1 mmHg.) Dadurch also auch die große Standardabweichung in der 33. Min.

Insgesamt gesehen ist die Atmung recht stabil und eine Depression nur vereinzelt zu erwarten, die allerdings sofort wieder kompensiert wird. Bei keinem Probanden fanden sich bei aufeinanderfolgenden Meßzeiten Werte unterhalb (bei pCO_2 oberhalb) der Norm.

So sind zwar Werte innerhalb der Standardabweichungen im schwach azidotischen Bereich möglich, doch wird die Häufigkeit sehr gering sein und die Dauer des Zustandes kurz (kleiner als 2 min.) sein.

Da Hypnotika eine Atemdepression verursachen können und die beobachtete nur sehr gering war, kann man einen kumulativen Effekt beider Pharmaka ausschließen.

6.5. Ergebnisse Diazepam nach Etomidate-Injektion

Der Tiefpunkt der Atemdepression nach Etomidate wird ebenfalls direkt nach der Injektion in der 31. Min. erreicht. Die respiratorische Störung ist recht deutlich, die Mittelwerte fallen bzw. steigen auf die Grenze des Normbereiches (Abfall pO_2 um 10,22 auf 80,04 mmHg, Anstieg pCO_2 um 1,27 auf 42,99 mmHg, Abnahme der O_2 Sät um 1,57 auf 95,06 %).

Die Standardabweichungen sind nicht größer als in der Prämedikationsphase. Das Blutgas-Verhalten ist bei allen Probanden ähnlich. Betrachten wir es wieder am Verhalten des Sauerstoffpartialdruckes.

Bei allen Probanden fällt der pO_2 in der 31. Min. gegenüber der 20. Min. ab, bei 5 Probanden bis unterhalb der Normgrenze bei 80,00 mmHg (tiefster gemessener Wert $pO_2 = 64,3$ mmHg). Bei zwei Probanden finden wir in der 33. Min. Werte unterhalb der Norm, wobei bei einem bereits der Wert in der 31. Min. unter Norm lag. Hyperventilation in der 33. Min. bei einem Probanden mit $pO_2 = 109,4$ mmHg.

Insgesamt gesehen ist generell eine Depression der Atmung nach Etomidate bei Diazepam-Vorgabe zu erwarten. Sie erfolgt deutlich und mit einer statistischen Häufigkeit von 50 % sind beim pO_2 Werte unterhalb der Norm i.e. Werte mit azidotischen Tendenzen zu erwarten. Die Kompensation erfolgt zögernd, und erst in der 50. Min. werden die Ausgangswerte wieder erreicht.

Es steht also mit einer relativ großen Häufigkeit zu erwarten, daß sich Stoffwechselverschiebungen mit azidotischen Tendenzen ergeben, die nur zögernd kompensiert werden.

Betrachtet man nun die deutlichen Veränderungen der Blutgase nach Etomidate bei Diazepam-Prämedikation und vergleicht diese dann mit den Werten bei SHF 312 BB-Prämedikation, muß man eine Kumulation der atemdepressorischen Nebenwirkungen des Hypnotikums und des Tranquillantiums annehmen.

6.6. Vergleich Etomidate nach Prämedikation mit SHF 312 BB oder Diazepam

Die Depression des Atemzentrums und damit eine ungünstige Beeinflussung der Blutgase und Stoffwechselsituation ist bei Prämedikation mit SHF 312 BB deutlich nicht so ausgeprägt wie mit Diazepam.

Die Mittelwertskurven der Blutgase (vor allem beim pO_2) verlaufen ausgeglichener als bei der Diazepam - Etomidate - Prüfung.

Eine Einschränkung erfährt dies zwar durch die größeren Standardabweichungen, die für SHF - Etomidate ermittelt wurden, so daß Werte mit ähnlich azidotischen Tendenzen möglich sind wie bei Diazepam - Etomidate. Aber: die Häufigkeit, mit der solche Nebenwirkungen beim SHF zu erwarten sind, ist deutlich geringer als beim Diazepam.

Das pH war bei SHF mit der zu erwartenden statistischen Streuung insgesamt innerhalb der Norm; beim Diazepam sind pH-Werte leicht unterhalb der Norm (bis pH = 7,33 in der 33. und 35. Min., in der 31. Min. bis pH = 7,34).

Zwar waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen, doch sind sie mit Sicherheit klinisch relevant und sprechen für eine Prämedikation mit SHF 312 BB:

- eine Atemdepression ist nicht unbedingt zu erwarten
- wenn, ist sie in der Regel nicht sehr ausgeprägt
- schnelle Kompensation
- azidotische Tendenzen nur gering und mit kleiner statistischer Häufigkeit
- keine kumulativen Effekte

Der letzte Punkt - die Kumulation der atemdepressorischen Nebenwirkung - ist sehr wichtig. Bei jedem Pharmakon muß man neben der bewußt erzielten Wirkung Nebenwirkungen in Kauf nehmen. Schwierig und unter Umständen kritisch kann es werden, wenn sich bei einer Kombination zweier oder mehrerer Medikamente die Nebenwirkungen aufeinanderpfropfen oder sich gar gegenseitig verstärken.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Auswertung der Prüfergebnisse wird deutlich, daß eine Medikation mit dem Chlordiazepinderivat SHF 312 BB (Lormetazepam) die geringeren Nebenwirkungen auf Atmung, Blutgase und Stoffwechsellaage hat als die Verbreichung des Benzodiazepinderivates Diazepam.

Die Nebenwirkungen sind nicht so ausgeprägt, treten nicht so abrupt ein und werden schneller kompensiert. Für den Normalpatienten ist das mit Sicherheit angenehmer, für den Risikopatienten weniger kritisch.

Denn der Patient erfährt letztlich unter Medikation mit Diazepam eher und häufiger eine Verschiebung der Stoffwechselsituation zum azidotischen Bereich hin als bei Gabe von SHF 312 BB, was dann unter Umständen eine Histaminfreisetzung begünstigen und anaphylaktoide Reaktionen beim Patienten hervorrufen kann: in der Narkose eine schwerwiegende Komplikation.

Man darf allerdings bei der Beurteilung der Nebenwirkung eines Medikaments dessen pharmakologische Potenz nicht außer acht lassen. Eine höhere Potenz kann gegebenenfalls größere Nebenwirkungen rechtfertigen, Doch läßt nach persönlicher Mitteilung von Professor Doenicke die Auswertung des EEG's erkennen, daß das SHF 312 BB in seiner pharmakologischen Potenz dem Diazepam zumindest ebenbürtig, wenn nicht sogar überlegen ist.

Sind nun die ersten Ergebnisse der Untersuchung hinsichtlich der erzielten pharmakologischen Wirkung zutreffend, ist es zulässig und aussagekräftig, die Nebenwirkungen direkt zu vergleichen.

Zu guter letzt sei noch folgende Bemerkung erlaubt. Da es Pflicht des Arztes sein sollte, die Komplikationsmöglichkeit und damit das Risiko für den Patienten möglichst gering zu halten, ist z.B. die prophylaktische Anwendung nur solcher Medikamente angeraten, die bei gleicher pharmakologischer Potenz die geringeren Nebenwirkungen haben.

Dafür bietet sich nach unserer Untersuchung in der sedierenden Narkosevorbereitung das SHF 312 BB an, daß bei gleicher oder sogar höherer Potenz die geringeren Nebenwirkungen zeigt als das bislang allgemein gebräuchliche Diazepam.

8. ANHANG TABELLEN

Tab. 3 bis Tab. 9 : Einzelwerte mit Mittelwert und Standardabweichung

Tab. 3 : für pH

Tab. 4 : für pO_2

Tab. 5 : für O_2 Sät

Tab. 6 : für pCO_2

Tab. 7 : für HCO_3^-

Tab. 8 : für BE

Tab. 9 : für O_2 CT Vol %

Tab. 10 : Mittelwerte mit Standardabweichungen

-1 : jeweils für Verlauf SHF 312 BB - Etomidate

-2 : jeweils für Verlauf Diazepam - Etomidate

Tab. 11 : F - Werte

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
Proband Nr. 1	7,378	,375	,321	,350	,357	,362	,375	,363	,364	,371	,384
Nr. 2	7,379	,370	,343	,347	,349	,351	,352	,341	,367	,338	,343
Nr. 3	7,385	,376	,364	,370	,354	,367	,385	,355	,362	,359	,377
Nr. 4	7,433	,474	,425	,399	,399	,405	,392	,395	,448	,397	,390
Nr. 5	7,381	,388	,388	,373	,392	,383	,381	,367	,368	,358	,380
Nr. 6	7,428	,379	,387	,360	,344	,333	,340	,316	,323	,322	,378
Nr. 7	7,367	,343	,343	,347	,351	,353	,356	,339	,323	,350	,348
Nr. 8	7,393	,400	,369	,367	,365	--	,388	,370	,365	,358	,380
Nr. 9	7,394	,387	,383	,372	,377	,377	,384	,377	,372	,372	,392
Nr. 10	7,403	,410	,426	,402	,403	,398	,422	,428	,426	,417	,419
Mittelwerte	7,39	7,39	7,37	7,37	7,37	7,37	7,38	7,37	7,37	7,36	7,38
Stand.-Abw.	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	0,03	0,02

Tab. 3-1: pH Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei Diazepam - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50
Proband Nr. 1	7,376	,382	,370	,372	,372	,369	,363	,374	,391	,380	,382
Nr. 2	7,383	,381	,380	,376	,355	,378	,374	,361	,359	,345	,388
Nr. 3	7,391	,391	,388	,379	,389	,390	,393	,393	,377	,363	,394
Nr. 4	7,393	,419	,402	,415	,385	,394	,382	,373	,438	,407	,399
Nr. 5	7,378	,373	,364	,365	,360	,367	,372	,366	,357	,350	,374
Nr. 6	7,379	,418	,399	,371	,366	,349	,397	,431	,358	,376	,353
Nr. 7	7,348	,364	,362	,354	,349	,363	,363	,352	,366	,357	,365
Nr. 8	7,375	,363	,354	,357	,363	,352	,355	,327	,342	,350	,354
Nr. 9	7,397	,391	,387	,392	,395	,389	,393	,382	,372	,372	,394
Nr. 10	7,413	,386	,399	,395	,388	,412	,419	,406	,405	,408	,401
Mittelwerte	7,38	7,39	7,38	7,38	7,37	7,38	7,38	7,38	7,38	7,37	7,38
Stand.-Abw.	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02

Tab. 3-2: pH Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei SHF 312 BB - Etomide

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
Proband Nr. 1	93,4	90,1	90,8	93,7	91,1	98,0	99,0	87,6	87,9	93,2	100,1
Nr. 2	85,2	91,5	79,9	86,9	89,4	83,5	89,0	78,2	82,7	86,4	94,9
Nr. 3	89,4	82,3	76,2	83,6	75,4	88,1	90,7	64,3	79,6	84,4	90,6
Nr. 4	100,7	104,9	80,3	74,4	83,2	82,1	91,6	87,5	109,4	85,1	90,7
Nr. 5	80,9	91,0	92,5	77,5	87,7	87,1	82,5	78,2	83,2	83,5	82,9
Nr. 6	110,3	92,8	97,3	72,9	76,7	70,9	80,3	72,3	82,7	85,7	110,4
Nr. 7	103,0	90,3	89,4	86,5	94,2	95,2	93,0	73,2	83,0	89,4	91,7
Nr. 8	93,2	82,7	71,4	70,9	79,0	---	94,6	82,3	84,1	80,5	94,4
Nr. 9	89,8	87,6	83,4	82,9	86,1	83,2	89,0	83,9	79,9	85,8	92,4
Nr. 10	87,6	85,5	96,1	85,8	83,7	88,3	92,9	92,9	94,1	88,8	91,7
Mittelwerte	93,35	89,87	85,73	81,51	84,65	86,27	90,26	80,04	86,66	86,28	94,48
Stand.-Abw.	8,93	6,43	8,77	7,31	6,24	7,88	5,52	8,56	9,02	3,51	7,11

Tab. 4-1: pO_2 in mmHg Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei Diazepam - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
Proband Nr. 1	99,0	98,3	100,1	99,3	109,1	94,7	84,0	96,3	99,6	101,7	92,9
Nr. 2	86,7	86,4	85,0	86,0	82,8	93,2	90,3	83,4	86,5	77,5	96,0
Nr. 3	98,2	94,8	90,3	89,2	96,1	93,5	93,7	96,4	90,7	88,0	101,3
Nr. 4	91,1	97,6	92,4	98,4	84,6	96,8	85,4	80,0	110,1	91,1	91,0
Nr. 5	96,7	88,6	81,7	82,6	84,6	90,2	86,8	80,2	80,9	85,1	91,3
Nr. 6	95,1	114,1	104,7	80,6	85,4	84,4	105,5	114,4	63,2	88,6	85,9
Nr. 7	97,8	91,3	84,6	86,5	83,3	91,1	94,5	80,6	94,5	113,6	99,7
Nr. 8	88,9	79,5	75,3	74,1	76,9	79,0	77,9	69,7	81,5	80,7	88,0
Nr. 9	87,9	86,9	84,8	87,1	87,2	83,9	82,2	78,2	82,9	82,8	98,1
Nr. 10	95,7	75,6	82,5	92,3	78,6	98,2	93,9	86,7	86,1	94,9	94,1
Mittelwerte	93,71	91,31	88,14	87,61	86,86	90,50	89,42	86,59	87,60	90,40	93,83
Stand.-Abw.	4,63	10,84	8,89	7,73	9,36	6,20	7,89	12,69	12,52	10,76	5,00

Tab. 4-2: pO_2 in mmHg Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei SHF 312 BB - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
Proband Nr. 1	97,0	96,7	96,8	93,9	93,7	97,2	97,4	96,4	96,4	96,8	97,5
Nr. 2	95,9	96,8	95,1	96,1	95,8	95,7	96,4	94,8	95,5	95,9	96,8
Nr. 3	96,7	95,9	94,8	96,0	94,4	96,4	96,8	91,5	95,1	95,9	97,2
Nr. 4	97,8	98,1	96,1	94,9	96,2	96,1	96,9	96,6	98,2	96,4	96,9
Nr. 5	95,8	96,9	97,0	95,2	96,6	96,5	95,9	95,2	95,9	95,8	96,0
Nr. 6	98,2	97,0	97,4	94,2	92,3	93,2	95,2	93,2	95,4	95,7	98,0
Nr. 7	97,6	96,5	96,4	96,1	96,9	97,0	96,8	93,8	95,4	96,4	96,6
Nr. 8	97,1	96,1	93,8	93,6	95,2	--	97,1	95,8	96,0	95,4	97,0
Nr. 9	96,8	96,5	96,0	95,8	96,2	95,9	96,6	96,0	95,4	96,1	97,0
Nr. 10	96,7	96,5	97,5	96,5	96,3	96,7	97,2	97,3	97,3	96,6	97,1
Mittelwerte	96,96	96,70	96,09	95,23	95,36	96,08	96,63	95,06	96,06	96,10	97,01
Stand.-Abw.	0,77	0,60	1,20	1,03	1,47	1,19	0,66	1,78	0,99	0,44	0,53

Tab. 5-1: O₂ Sät in % Einzelwerte mit Mittelwert und Standardabweichung
bei Diazepam - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33	35	50
Proband Nr. 1	97,4	97,3	97,4	97,3	97,9	97,0	95,9	97,2	97,5	97,5	97,0
Nr. 2	96,4	96,4	96,2	96,3	95,7	97,0	96,7	95,8	96,2	94,7	97,2
Nr. 3	97,4	97,2	96,8	96,6	97,3	97,1	97,1	97,3	96,7	96,4	97,6
Nr. 4	96,9	97,5	97,1	97,5	96,2	97,3	96,3	95,5	98,2	97,0	96,9
Nr. 5	97,3	96,6	95,7	95,8	96,0	96,6	96,3	95,5	95,5	96,0	96,8
Nr. 6	97,2	98,3	97,8	95,6	96,1	95,9	97,8	98,3	91,3	96,6	96,1
Nr. 7	97,1	96,8	96,1	96,2	95,8	96,7	97,0	95,4	97,0	98,0	97,0
Nr. 8	96,5	95,2	94,3	94,2	94,8	95,0	94,9	92,5	95,3	95,2	96,2
Nr. 9	96,6	96,5	96,2	96,5	96,5	96,1	96,0	95,3	95,8	95,8	97,4
Nr. 10	97,4	95,0	96,1	97,0	95,4	97,5	97,3	96,6	96,6	97,3	97,2
Mittelwerte	97,02	96,68	96,37	96,30	96,17	96,62	96,53	95,94	96,01	96,45	96,94
Stand.-Abw.	0,39	1,01	0,99	0,96	0,90	0,76	0,83	1,58	1,88	1,04	0,48

Tab. 5-2: O₂ Sät in % Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei SHF 312 BB - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50
Proband Nr. 1	33,7	39,0	37,9	36,4	39,9	38,8	38,3	39,8	39,5	39,2	37,8
Nr. 2	44,1	42,4	46,3	45,5	46,9	46,3	45,1	47,1	46,1	46,2	46,1
Nr. 3	40,4	41,7	44,4	42,8	46,6	44,1	43,3	46,3	43,4	44,8	39,8
Nr. 4	35,9	32,4	37,4	39,9	39,6	39,8	40,2	40,3	34,7	39,1	39,8
Nr. 5	37,9	38,9	39,7	40,3	39,5	40,1	42,0	42,2	43,2	41,4	39,5
Nr. 6	29,6	35,2	34,7	38,2	39,5	40,3	39,4	41,1	42,4	41,2	36,2
Nr. 7	38,2	41,7	41,3	41,1	40,8	41,0	41,8	42,6	43,0	40,8	42,1
Nr. 8	42,7	44,8	46,6	46,9	45,9	--	41,3	43,1	41,4	46,3	44,8
Nr. 9	44,0	45,4	46,6	48,8	47,9	48,4	47,4	48,0	48,9	48,3	43,8
Nr. 10	38,9	38,7	38,3	40,9	40,7	39,6	38,4	39,4	38,3	39,0	39,5
Mittelwerte	38,54	40,02	41,32	42,08	43,73	42,04	41,72	42,99	42,14	42,63	40,94
Stand.-Abw.	4,62	4,38	4,38	3,92	3,58	3,39	2,92	3,12	4,00	3,45	3,16

Tab. 6-1: $p\text{CO}_2$ in mmHg Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei Diazepam - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35	50
Proband Nr. 1	41,0	41,2	42,0	42,8	40,9	41,6	43,3	41,6	39,8	40,4	39,3
Nr. 2	40,5	40,4	40,5	42,3	43,5	41,0	42,0	43,3	39,1	44,6	40,5
Nr. 3	39,4	39,8	41,0	41,9	40,3	40,9	40,9	41,0	43,2	45,0	41,8
Nr. 4	36,5	37,6	40,1	38,6	39,5	39,0	40,0	41,3	34,0	37,0	39,9
Nr. 5	38,5	39,1	41,3	41,9	41,9	41,4	41,5	42,4	42,7	42,4	40,4
Nr. 6	36,4	34,2	36,1	39,4	40,6	41,9	35,9	32,8	41,9	38,1	40,7
Nr. 7	37,7	36,7	37,8	39,5	40,2	38,6	39,1	40,5	38,9	40,2	39,0
Nr. 8	46,3	48,3	50,2	49,2	48,9	51,0	48,2	52,0	49,9	50,9	49,1
Nr. 9	42,2	43,8	43,8	43,8	43,5	54,0	44,3	45,6	45,3	44,7	43,2
Nr. 10	37,0	41,3	39,9	41,1	42,5	38,3	39,5	38,9	39,6	39,1	39,9
Mittelwerte	39,55	40,24	41,37	42,05	42,18	41,87	41,47	41,94	41,45	42,24	41,30
Stand.-Abw.	3,09	3,90	3,79	3,00	2,74	3,75	3,33	4,86	4,28	4,17	2,98

Tab. 6-2: pCO_2 in mmHg Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei SHF 312 BB - Etomide

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50
Proband Nr. 1	22,7	22,7	21,9	20,2	22,3	22,0	22,3	22,6	22,7	22,7	22,5
Nr. 2	29,2	24,5	25,1	24,9	25,5	25,6	24,9	25,4	24,7	24,8	25,0
Nr. 3	24,1	24,4	25,2	24,7	25,9	25,3	25,7	25,8	24,6	25,2	23,3
Nr. 4	23,9	23,7	24,5	24,7	24,4	24,9	24,4	24,6	24,0	24,0	24,1
Nr. 5	22,4	23,4	23,9	23,4	24,1	23,9	24,9	24,1	24,8	23,3	23,3
Nr. 6	19,5	20,8	20,9	21,5	21,5	21,4	21,2	21,0	22,0	21,3	21,3
Nr. 7	21,9	22,6	22,4	22,5	22,5	22,8	23,4	22,9	22,3	22,5	23,9
Nr. 8	26,0	27,7	26,8	26,9	26,1	--	24,8	24,8	23,6	26,0	26,5
Nr. 9	26,6	27,2	27,7	28,3	28,1	28,4	28,2	28,2	20,3	25,0	27,0
Nr. 10	24,2	24,5	25,1	25,4	25,3	24,3	25,0	26,5	25,1	25,0	25,0
Mittelwerte	24,05	24,15	25,35	24,25	24,56	24,29	24,48	24,59	23,41	24,28	24,19
Stand.-Abw.	2,72	2,07	2,13	2,43	2,03	2,12	1,91	2,08	1,55	1,94	1,75

Tab. 7-1: HCO_3^- in mmol/l Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei Diazepam - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
Proband Nr. 1	24,0	24,0	24,3	24,8	23,7	24,0	24,6	24,2	24,1	23,9	23,3
Nr. 2	24,0	23,9	23,9	24,7	24,3	24,1	24,5	24,4	22,0	24,3	24,3
Nr. 3	23,8	24,1	24,6	24,6	24,3	24,7	24,8	25,0	25,3	25,5	25,5
Nr. 4	22,2	24,3	24,9	24,7	23,6	23,8	23,7	24,0	23,0	23,2	24,6
Nr. 5	22,6	22,8	23,5	23,9	23,6	23,7	24,1	24,2	23,9	23,7	23,5
Nr. 6	21,5	22,0	22,3	22,8	23,2	23,0	22,1	21,8	23,5	22,3	22,6
Nr. 7	20,7	20,9	21,4	21,9	22,1	21,9	22,2	22,4	22,2	22,5	22,2
Nr. 8	27,0	27,4	27,9	27,5	27,8	28,2	26,9	27,1	27,0	28,0	27,3
Nr. 9	25,9	26,5	26,3	26,5	26,6	27,1	26,9	27,1	26,2	25,9	26,4
Nr. 10	23,6	24,7	24,6	25,1	25,6	24,3	25,5	24,4	24,7	24,6	24,7
Mittelwerte	23,53	24,10	24,37	24,65	24,48	24,48	24,54	24,46	24,19	24,39	24,45
Stand.-Abw.	1,91	1,93	1,85	1,61	1,71	1,86	1,65	1,70	1,64	1,72	1,63

Tab. 7-2: HCO_3^- in mmol/l Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei SHF 312 BB - Etomide

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
Proband Nr. 1	-1,6	-1,7	-2,4	-4,2	-2,5	-2,6	-2,0	-2,1	-3,0	-1,8	-1,6
Nr. 2	-1,2	-0,4	-0,6	-0,7	+0,2	-0,0	-0,5	-0,5	-1,1	-1,0	-0,7
Nr. 3	-0,3	-0,3	+0,0	-0,2	+0,3	+0,1	+0,9	+0,2	-0,5	-0,1	-0,4
Nr. 4	+0,8	+1,8	+1,0	+0,5	+0,3	+0,8	+0,1	+0,4	+1,3	-0,1	-0,2
Nr. 5	-1,8	-0,8	-0,4	-1,2	-0,2	-0,5	+0,5	-0,7	-0,2	-1,7	-1,1
Nr. 6	-2,7	-3,1	-2,8	-3,0	-3,5	-3,9	-3,8	-4,7	-3,7	-4,2	-2,7
Nr. 7	-2,5	-2,6	-2,8	-2,7	-2,5	-2,2	-1,7	-1,6	-3,5	-2,5	-2,2
Nr. 8	+1,4	+3,0	+1,5	+1,4	+0,8	--	+0,3	-0,9	-1,2	+0,5	+1,5
Nr. 9	+2,1	+2,2	+2,5	+2,6	+2,6	+2,8	+2,9	+2,7	+2,6	+2,4	+2,5
Nr. 10	+0,3	+0,7	+1,6	+1,2	+1,1	+0,2	+1,0	+2,3	+1,6	+1,3	+1,1
Mittelwerte	-0,55	-0,12	-0,24	-0,63	-0,34	-0,59	-0,29	-0,49	-0,67	-0,72	-0,46
Stand.-Abw.	1,66	2,04	1,93	2,17	1,90	2,01	1,86	2,13	2,09	1,96	1,68

Tab. 8-1: BE in mmol/l Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei Diazepam - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10	20'	31'	33'	35'	50'
Proband Nr. 1	-0,7	-0,2	-0,6	-0,1	-0,9	-0,9	-0,5	-0,6	-0,1	-0,6	-1,0
Nr. 2	-0,4	-0,6	-0,6	-0,1	-1,0	-0,6	-0,3	-0,7	-2,7	-1,2	0,0
Nr. 3	-0,4	-0,2	+0,2	-0,1	-0,1	+0,3	+0,5	+0,6	+0,4	+0,2	+1,0
Nr. 4	-1,6	+0,7	+0,7	+1,0	-0,7	-0,3	-0,7	-0,7	+0,2	-0,4	+0,5
Nr. 5	-1,7	-1,7	-1,4	-1,0	-1,4	-0,7	-0,7	-0,4	-1,2	-1,4	-1,1
Nr. 6	-2,6	-1,1	-1,4	-1,8	-1,5	-2,1	-1,6	-0,9	-1,5	-2,0	-2,4
Nr. 7	-4,0	-3,4	-3,1	-2,9	-2,9	-2,6	-2,4	-2,5	-2,3	-2,3	-2,3
Nr. 8	+1,7	+1,8	+2,0	+1,7	+2,1	+2,1	+1,1	+0,6	+0,9	+1,9	+1,5
Nr. 9	+1,4	+1,7	+1,4	+1,8	+1,9	+2,2	+2,1	+1,9	+1,0	+0,8	+1,7
Nr. 10	0,0	-0,2	+0,5	+0,8	+0,9	+0,6	+1,7	+0,5	+0,7	+0,7	+0,6
Mittelwerte	-0,83	-0,32	-0,23	-0,07	-0,36	-0,20	-0,08	-0,22	-0,46	-0,43	-0,15
Stand.-Abw.	1,73	1,55	1,51	1,51	1,59	1,57	1,43	1,19	1,36	1,34	1,48

Tab. 8-2: BE in mmol/l Einzelwerte mit Mittelwert
und Standardabweichung
bei SHF 312 BB - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
Proband Nr. 1	20,2	20,2	20,2	20,2	20,2	20,3	20,3	20,1	20,2	20,2	20,4
Nr. 2	19,7	19,9	19,5	19,8	19,7	19,7	19,8	19,5	19,6	19,7	19,9
Nr. 3	20,2	20,0	19,7	20,0	19,7	20,1	20,2	19,0	19,8	20,0	20,3
Nr. 4	20,7	21,3	20,8	20,5	20,8	20,8	21,0	20,9	21,3	20,9	21,0
Nr. 5	18,3	18,6	18,6	18,2	18,5	18,5	18,4	18,2	18,4	18,4	18,4
Nr. 6	21,3	21,0	21,1	20,4	19,9	20,2	20,6	20,2	20,7	20,7	21,3
Nr. 7	21,6	21,3	21,3	21,2	21,4	21,4	21,4	20,7	21,1	21,3	21,4
Nr. 8	19,2	18,9	18,5	18,4	18,8	--	19,2	18,9	18,9	18,8	19,2
Nr. 9	20,6	20,5	20,4	20,4	20,5	20,4	20,5	20,4	20,3	20,4	20,6
Nr. 10	18,9	18,9	19,1	18,9	18,8	18,9	19,1	19,1	19,1	19,0	19,0
Mittelwerte	20,07	20,06	19,92	19,80	19,83	20,03	20,05	19,70	19,93	19,94	20,15
Stand.-Abw.	1,05	1,00	1,00	0,98	0,94	0,90	0,93	0,89	0,96	0,94	1,01

Tab. 9-1: O₂ CT in Vol % Einzelwerte mit Mittelwert und Standardabweichung bei Diazepam - Etomidate

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
Proband Nr. 1	21,9	20,6	20,6	20,6	20,7	20,5	20,3	20,5	20,6	20,6	20,5
Nr. 2	19,8	19,8	19,8	19,8	19,7	19,8	19,7	19,7	19,8	19,5	20,0
Nr. 3	20,3	20,3	20,2	20,1	20,3	20,2	20,3	20,3	20,2	21,1	20,4
Nr. 4	21,0	21,2	21,1	21,2	20,9	21,1	20,9	20,7	21,3	21,0	21,0
Nr. 5	18,7	18,5	18,3	18,4	18,4	18,5	18,5	18,3	18,3	18,4	18,6
Nr. 6	20,0	20,3	20,2	19,6	19,8	19,7	20,2	20,3	18,7	19,9	19,8
Nr. 7	21,5	21,4	21,3	21,2	21,1	21,4	21,4	21,1	21,5	21,7	21,5
Nr. 8	20,4	18,8	18,0	18,5	18,7	18,7	18,7	18,2	18,8	18,8	19,0
Nr. 9	20,5	20,5	20,5	20,5	20,5	20,4	20,4	20,2	20,4	20,4	20,7
Nr. 10	19,1	18,6	18,9	19,0	18,7	19,1	19,1	18,9	18,9	19,1	19,1
Mittelwerte	20,32	20,00	19,86	19,89	19,88	19,94	19,95	19,82	19,85	19,95	20,06
Stand.-Abw.	0,99	1,05	1,13	1,02	0,99	0,97	0,94	1,02	1,13	1,03	0,94

Tab. 9-2: O₂ CT in Vol % Einzelwerte mit Mittelwert und Standardabweichung bei SHF 312 BB - Etomide

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
pH (7,40 $\pm$ 0,05)	7,39 0,02	7,39 0,03	7,37 0,03	7,37 0,02	7,37 0,02	7,37 0,02	7,38 0,02	7,37 0,03	7,37 0,04	7,36 0,03	7,38 0,02
pCO ₂ in mmHg (40 $\pm$ 5)	38,54 4,62	40,02 4,38	41,32 4,38	42,08 3,92	43,73 3,58	42,04 3,39	41,72 2,92	42,99 3,12	42,14 4,00	42,63 3,45	40,94 3,16
pO ₂ in mmHg (85 $\pm$ 5)	93,35 8,93	89,87 6,43	85,73 8,77	81,51 7,31	84,65 6,24	86,27 7,88	90,26 5,52	80,04 8,56	86,66 9,02	86,28 3,51	94,48 7,11
HCO ₃ ⁻ in mmol/l (24 $\pm$ 2)	24,05 2,72	24,15 2,07	25,35 2,13	24,25 2,43	24,56 2,03	24,29 2,12	24,48 1,91	24,59 2,08	23,41 1,55	24,28 1,94	24,19 1,75
BE in mmol/l (0 $\pm$ 2)	-0,55 1,66	-0,12 2,04	-0,24 1,93	-0,63 2,17	-0,34 1,90	-0,59 2,01	-0,29 1,86	-0,49 2,13	-0,67 2,09	-0,72 1,93	-0,46 1,68
O ₂ CT Vol % (20 $\pm$ 3)	20,07 1,05	20,06 1,00	19,92 1,00	19,80 0,98	19,83 0,94	20,03 0,90	20,05 0,93	19,70 0,89	19,93 0,96	19,94 0,94	20,15 1,01
O ₂ Sät in % (95 $\pm$ 2)	96,96 0,77	96,70 0,60	96,09 1,20	95,23 1,03	95,36 1,47	96,08 1,19	96,63 0,66	95,06 1,78	96,06 0,99	96,10 0,44	97,01 0,53

Tab. 10-1: Verlauf Diazepam - Etomidate

Mittelwerte mit Standardabweichungen

1. Zeile Mittelwerte

2. Zeile Standardabweichungen jeweils $\pm$ zu nehmen

Alnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
pH (7,40 $\pm$ 0,05)	7,38 0,02	7,39 0,02	7,38 0,02	7,38 0,02	7,37 0,02	7,38 0,02	7,38 0,02	7,38 0,03	7,38 0,03	7,37 0,02	7,38 0,02
pCO ₂ in mmHg (40 $\pm$ 5)	39,55 3,09	40,24 3,90	41,37 3,79	42,05 3,00	42,18 2,74	41,87 3,75	41,47 3,33	41,94 4,86	41,45 4,28	42,24 4,17	41,30 2,98
pO ₂ in mmHg (85 $\pm$ 5)	93,71 4,63	91,31 10,84	88,14 8,89	87,61 7,73	86,86 9,36	90,50 6,20	89,42 7,89	86,59 12,69	87,60 12,52	90,40 10,76	93,83 5,00
HCO ₃ ⁻ in mmol/l (24 $\pm$ 2)	23,53 1,91	24,10 1,93	24,37 1,85	24,65 1,61	24,48 1,71	24,48 1,86	24,54 1,65	24,46 1,70	24,19 1,64	24,39 1,72	24,45 1,63
BE in mmol/l (0 $\pm$ 2)	-0,83 1,73	-0,32 1,55	-0,23 1,5	-0,07 1,5	-0,36 1,59	-0,20 1,57	-0,08 1,43	-0,22 1,19	-0,46 1,36	-0,43 1,34	-0,15 1,48
O ₂ CTVol % (20 $\pm$ 3)	20,32 0,99	20,00 1,05	19,86 1,13	19,89 1,02	19,88 0,99	19,94 0,97	19,95 0,94	19,82 1,02	19,85 1,13	19,95 1,03	20,06 0,94
O ₂ Sät in % (95 $\pm$ 2)	97,02 0,39	96,68 1,01	96,37 0,99	96,30 0,96	96,17 0,90	96,62 0,76	96,53 0,83	95,94 1,58	96,01 1,88	96,45 1,04	96,94 0,48

Tab. 10-2: Verlauf SHF 312 BB - Etomidate
Mittelwerte mit Standardabweichungen
1. Zeile Mittelwerte
2. Zeile Standardabweichungen jeweils $\pm$ zu nehmen

Abnahmezeiten	-15'	0'	1'	3'	5'	10'	20'	31'	33'	35'	50'
pH	1,53	0,07	0,21	1,09	0,13	0,42	0,14	0,72	0,09	0,42	0,02
pCO ₂	0,33	0,02	0	0	0,15	0,01	0,03	0,33	0,14	0,05	0,10
pO ₂	0,01	0,13	0,37	3,29	0,39	1,71	0,08	1,83	0,89	1,35	0,06
HCO ₃ ⁻	0,21	0	0	0,19	0,01	0,04	0,01	0,02	1,20	0,02	0,12
BE	0,14	0,06	0	0,45	0	0,22	0,06	0,12	0,07	0,15	0,19
O ₂ CT Vol %	0,30	0,02	0,02	0,04	0,01	0,05	0,06	0,08	0,03	0	0,04
O ₂ Sät	0,05	0	0,32	5,77	2,21	1,44	0,09	1,37	0,01	0,95	0,10

Tab. 11 : F - Werte

Signifikanz - Schranken:
 unterhalb 5 % : $F \leq 4,38$
 unterhalb 1 % : $F \leq 8,18$

9. LITERATURNACHWEIS

- 1) Doenicke, A.: Klinische-experimentelle Untersuchungen und erste klinische Erfahrungen über ein neues intravenöses Hypnotikum
- Proceedings: 6. Int. Fortbildungskurs für klinische Anästhesiologie Wien 21. - 25.5.73
- 2) Doenicke, A.; Kugler, J.: Erste klinische Prüfung eines neuen intravenösen Hypnotikums (unveröffentlicht)
- 3) Doenicke, A.; Praetorius, B.; Buchner, G.; Harlass, G.: Einleitung einer Halothan - NO₂/O₂ - Anästhesie mit Propanidid oder Etomidate
- Anästhesist
- 4) Doenicke, A.; Gabanyi, D.; Lembke, H.; Schürk-Bullich, M.; Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden intravenösen Hypnotika Etomidate, Propanidid und Methohexital
- Anästhesist 23, 108 (1974)
- 5) Doenicke, A.; Lorenz, W.; Beigl, R.; Bezecky, H.; Uhlig, G.; Kalmar, L.; Praetorius, B.; Mann, G.: Histamin release after intravenous application of shortacting hypnotics: A comparison of Etomidate, Althesin CT 1341 and Propanidid
- Brit. J. Anaesth. 45, 1097 (1973)
- 6) Doenicke, A.; Kugler, J.; Penzel, G. u.a.: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i.v.-applizierbaren Hypnotikum
- Anästhesist 22, 357 (1973)
- 7) Doenicke, A. u.a.: Etomidate, an Intravenous Hypnotic Agent
- Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1977, S. 1 ff
- 8) Kuschinski, G.; Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
- Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1976, 7. Auflage, S. 223 f.
- 10) Astrup, P.: A new Approach to Acid-Base-Metabolism
- Clin. Chem. 7, 1 (1961)
- 11) Informationsskripte der Schering AG
- 12) Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie
- Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971 S. 624
- 13) Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie
- Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971 S. 625 f.

- 14) Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie
- Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972
- 15) Astrup, P.; Jørgensen, K.; Siagaarrd-Andersen, O.; Engel, K.:
Der Säure-Basen-Stoffwechsel. Eine neue Darstellung
- Lancet 1, 1035 (1960)
- 16) Henning, H.-G.; Jugelt, W.; Sauer, G.: Praktische Chemie
für Mediziner
- Verlag Harri Deutsch Frankfurt-Zürich 1968, S. 153
- 17) Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie
- Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971, S. 620
- 18) Doenicke, A.; Lorenz, W.: Histaminfreisetzung und anaphy-
laktische Reaktionen bei Narkosen. Biochemische und kli-
nische Aspekte
- Anaesthesist 19, 413 - 417 (1970)
- 19) Mongar, I.L.; Schild, H.O.: Inhibition of histamine release
in anaphylaxis
- Nature (London) 176, 163 (1955)
- 20) Messmer, K.; Lorenz, W.; u.a.: Histamine release as cause
of acute hypotension following rapid colloid infusion
- Nany-Schmiedebergs Arch. Pharm. 267, 433 (1970)
- 21) Lorenz, W.; Doenicke, A.; u.a.: A sensitive and specific
method for the determination of histamine in human whole
blood and plasma
- Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 353, 911 (1972 a)
- 22) Comroe: The Lung, Clinical Physiology and Pulmonary Function
Tests
- 2nd ed. Year Book, 1962
- 23) Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie
- Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971, S. 706 f.

Für die Überlassung des Themas und die gewährte Unterstützung
danke ich

Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke.

Für Ihre gute Unterstützung in der Vorbereitung und Ihre praktische
Hilfe während der Versuche danke ich

Frau Dr. med. I. Dittmann.

TABELLARISCHER LEBENSLAUF
MANFRED WITTSCHIER

- 1947 28. November geboren in Moers, Nordrheinwestfalen
als Sohn des Steuerberaters Theodor Wittschier
und seiner Ehefrau Anna-Agata, geb. Malzahn
- 1954 Einschulung in die Grundschule
- 1958 Einschulung in das Staatliche Humanistische Gymnasium
Adolfinum in Moers
- 1967 3. Juli Abitur am Adolfinum
- 1968 21. November Aufnahme des Studiums der Zahnmedizin
an der Freien Universität Berlin
- 1975 5. Dezember Staatsexamen an der FU Berlin
- 1975 15. Dezember Bestallung als Zahnarzt durch den Senator
für Gesundheit und Umweltschutz Berlin
- 1976 2. Januar Beginn meiner Tätigkeit als zahnärztlicher
Assistent in Landshut, Niederbayern
- 1978 3. April Eintragung in das Zahnarztregister von
Niederbayern
- 1978 im Juni Niederlassung als Zahnarzt in Landshut

